



TUGAS AKHIR - SS141501

**PENGATURAN DOSIS OBAT SECARA INDIVIDU DENGAN
PENDEKATAN PEMODELAN BAYESIAN FARMAKOKINETIKA
INDIVIDU**

**BRINA MIFTAHURROHMAH
NRP 1313 105 019**

**Dosen Pembimbing
Prof. Drs. Nur Iriawan, M.Ikom, Ph.D**

**Program Studi S1 Statistika
Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam
Institut Teknologi Sepuluh Nopember
Surabaya 2015**



FINAL PROJECT - SS 141501

ARRANGEMENT OF DRUG DOSE INDIVIDUALLY WITH BAYESIAN MODELLING APPROACH TO INDIVIDUAL PHARMACOKINETICS

**BRINA MIFTAHURROHMAH
NRP 1313 105 019**

**Supervisor
Prof. Drs. Nur Iriawan, M.Ikom, Ph.D**

**Undergraduate Programme of Statistics
Faculty of Mathematics and Natural Sciences
Institut Teknologi Sepuluh Nopember
Surabaya 2015**

LEMBAR PENGESAHAN

PENGATURAN DOSIS OBAT SECARA INDIVIDU DENGAN PENDEKATAN PEMODELAN BAYESIAN FARMAKOKINETIKA INDIVIDU

TUGAS AKHIR

Diajukan Untuk Memenuhi Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Sarjana
pada

Program Studi S-1 Jurusan Statistika
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Institut Teknologi Sepuluh Nopember

Oleh :


BRINA MIFTAHURROHMAH
NRP. 1313 105 019

Disetujui oleh Pembimbing Tugas Akhir :

Prof. Drs. Nur Iriawan, M.Ikom, Ph.D
NIP. 19621015 198803 1 002

()

Mengetahui,
Ketua Jurusan Statistika FMIPA-ITS


Dr. Muhammad Mashuri, MT
NIP. 19620408 198701 1 001

STATISTIKA

SURABAYA, JULI 2015

PENGATURAN DOSIS OBAT SECARA INDIVIDU DENGAN PENDEKATAN PEMODELAN BAYESIAN FARMAKOKINETIKA INDIVIDU

Nama Mahasiswa : Brina Miftahurrohmah
NRP : 1313 105 019
Jurusan : Statistika
Dosen Pembimbing : Prof. Drs. Nur Iriawan, M.Ikom, Ph. D

Abstrak

Pemberian dosis obat yang tepat sangat penting dalam proses penyembuhan penyakit. Jika salah dalam melakukan pendosisan, maka penyakit akan semakin parah bahkan menyebabkan kematian. Pendosisan obat sebaiknya tidak hanya dilakukan berdasarkan populasi saja karena setiap individu memiliki karakteristik tubuh yang berbeda-beda. Oleh sebab itu, pengaturan dosis obat dilakukan secara individu menggunakan pendekatan pemodelan Bayesian farmakokinetika individu. Dari kasus tersebut menghasilkan permasalahan mengenai cara mendapatkan nilai taksiran parameter populasi dan individu kemudian menentukan dosis yang optimal. Tujuan dilakukan analisis ini adalah mendapatkan taksiran parameter populasi dan individu kemudian menentukan dosis yang optimal. Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data pasien yang menerima injeksi gentamisin. Variabel yang digunakan adalah kadar gentamisin dalam serum sebagai variabel respon dan waktu pengambilan sampel serta dosis awal sebagai variabel prediktor. Hasil yang diperoleh adalah model farmakokinetika individu dengan ketepatan prediksi 100% dan rentang dosis yang masih dapat ditolerir untuk setiap individu.

Kata kunci : Bayesian, Dosis, Farmakokinetika, Gentamisin

“Halaman ini sengaja dikosongkan”

ARRANGEMENT OF DRUG DOSE INDIVIDUALLY WITH BAYESIAN MODELLING APPROACH TO INDIVIDUAL PHARMACOKINETICS

Name of Student : Brina Miftahurrohmah
NRP : 1313 105 019
Departmen : Statistika
Supervisor : Prof. Drs. Nur Iriawan, M.Ikom, Ph. D

Abstract

Dosing the right medicine is very important in the healing process of the disease. If it is wrong in determining the dose, then the disease is getting worse and even cause death. Determination of the dose of medication should not only be done based on the population just because every individual has different body characteristics. Therefore, the settings of the dose of the drug is done individually using Bayesian modelling approach to individual pharmacokinetics. The case resulted from problems about how to get the value of the parameter estimates of the population and the individual then determines the optimal dose. The purpose of this analysis was done getting estimates of population parameters and the individual then determines the optimal dose. The data used in this research is the data of patients who received gentamicin injection. The variables used are the levels of gentamicin in serum as response variable and time sampling with initial dose as predictor variables. The result shows that with the precision of individual pharmacokinetics model prediction is 100% and the dose range can be tolerated for any individual.

Keywords : Bayesian, Dose, Pharmacokinetics, Gentamicin

“Halaman ini sengaja dikosongkan”

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullah Wabarokatuh.

Puji syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT atas segala rahmat, nikmat, ridho serta hidayah yang telah diberikan. Sholawat serta salam tetap tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW atas suri tauladan yang telah diberikan, sehingga penulis dapat menyelesaikan laporan Tugas Akhir yang berjudul

“PENGATURAN DOSIS OBAT SECARA INDIVIDU DENGAN PENDEKATAN BAYESIAN FARMAKOKINETIKA INDIVIDU”

Ucapan terima kasih yang tak terhingga penulis sampaikan kepada pihak-pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini, diantaranya:

1. Bapak Prof. Drs. Nur Iriawan, M.Ikom., Ph.D selaku dosen pembimbing Tugas Akhir yang telah bersedia memberikan bimbingan kepada penulis sekaligus dosen wali yang telah memberikan motivasi dan bimbingan mulai dari awal hingga akhir perkuliahan.
2. Ibu Dr. Irhamah, S.Si, M.Si. serta Ibu Dr. Dra. Kartika Fitriasari, M.Si. selaku dosen penguji penulis yang telah memberikan berbagai kritik dan saran yang membangun sehingga laporan Tugas Akhir ini menjadi lebih baik.
3. Bapak Dr. Muhammad Mashuri, MT selaku Ketua Jurusan Statistika ITS.
4. Ibu Dra. Lucia Aridinanti, MT selaku Ketua Program Studi S1 Jurusan Statistika ITS.
5. Ibu Dr. Budi Suprapti, Apt., M.Si. dosen farmasi Universitas Airlangga (UNAIR) yang telah bersedia membimbing penulis dalam mempelajari ilmu farmasi.

6. Bapak Dr.rer.pol. Dedy Dwi Prastyo, S.Si, M.Si. yang telah membantu penulis dalam mempelajari *Maximum A Posteriory* (MAP).
7. Bapak dan Ibu dosen serta seluruh tenaga kependidikan Jurusan Statistika ITS atas bantuan dan ilmu yang bermanfaat.
8. Kedua orang tua yang telah memberikan banyak do'a serta dukungan, sehingga penulis dapat menjalani kuliah sampai sekarang dan dapat mengerjakan laporan Tugas Akhir ini.
9. Almarhumah Bu Dhe Sumani dan Almarhum Pak Dhe Tokol yang telah merawat penulis dari bayi dan selalu memotivasi dan memberi semangat untuk menuntut ilmu setinggi-tingginya.
10. Teman-teman seperjuangan Tugas Akhir 112, khususnya Reza Hidayati yang dengan ikhlas meminjamkan motornya kepada penulis untuk ke Perpustakaan Universitas Airlangga (UNAIR).
11. Teman-teman seangkatan Lintas Jalur Statistika ITS 2013 dan pihak lain yang telah membantu dan memberikan semangat dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini.

Dalam Penulisan laporan ini penulis merasa masih banyak kekurangan baik dalam teknis penulisan maupun materi, mengingat akan kemampuan yang dimiliki penulis. Untuk itu kritik dan saran dari semua pihak sangat penulis harapkan demi penyempurnaan pembuatan Tugas Akhir ini. Semoga laporan Tugas Akhir ini bermanfaat bagi pembaca dan memberikan sumbangsih kepada semua pihak yang membutuhkan.

Wassalamu'alaikum Warahmatullah Wabarokatuh.

Surabaya, Juli 2015

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	iii
ABSTRAK	v
<i>ABSTRACT</i>	vii
KATA PENGANTAR	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.5 Batasan Masalah	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Farmakokinetika	5
2.1.1 Model Kompartemen Satu Terbuka	6
2.1.2 Individualisasi Aturan Dosis Obat	9
2.2 Pemodelan Farmakokinetika Populasi	10
2.3 Pemodelan Farmakokinetika Individu	15
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	19
3.1 Sumber Data	19
3.2 Variabel Penelitian	19
3.3 Metodologi Penelitian	20
BAB IV ANALISIS DAN PEMBAHASAN	25
4.1 Karakteristik Pasien Bedah Urologi	25
4.2 Validasi Model Farmakokinetika dengan Pendekatan Bayesian	28
4.2.1 Pemodelan Farmakokinetika Populasi Data <i>In Sample</i>	28

4.2.2	Pemodelan Farmakokinetika Individu Data <i>In Sample</i>	30
4.3	Pemodelan Farmakokinetika 13 Data	32
4.3.1	Pemodelan Farmakokinetika Populasi 13 Data	32
4.3.2	Pemodelan Farmakokinetika Individu 13 Data	34
4.4	Pengaturan Dosis Obat Secara Individu	36
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	39
5.1	Kesimpulan	39
5.2	Saran	39
DAFTAR	PUSTAKA	41
LAMPIRAN	43

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1 Hasil penaksiran parameter secara populasi data <i>in sample</i>	29
Tabel 4.2 Hasil penaksiran parameter secara individu data <i>in sample</i>	30
Tabel 4.3 Prediksi konsentrasi gentamisin secara individu.....	31
Tabel 4.4 Hasil penaksiran parameter secara populasi.....	33
Tabel 4.5 Perbandingan Hasil Pendosisan.....	37

“Halaman ini sengaja dikosongkan”

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Model satu kompartemen terbuka	7
Gambar 2.2 Doodle untuk Bayesian.....	14
Gambar 3.1 Diagram Alir Pendosisan Gentamisin	22
Gambar 3.2 Diagram Alir Pemodelan Farmakokinetika Populasi	23
Gambar 3.3 Diagram Alir Pemodelan Farmakokinetika Individu	24
Gambar 4.1.a Karakteristik Pasien Bedah Urologi Berdasarkan Umur	26
Gambar 4.1.b Karakteristik Pasien Bedah Urologi Berdasarkan Berat Badan.....	26
Gambar 4.1.c Karakteristik Pasien Bedah Urologi Berdasarkan Tinggi Badan.....	26
Gambar 4.1.d Karakteristik Pasien Bedah Urologi Berdasarkan LPT.....	27
Gambar 4.1.e Karakteristik Pasien Bedah Urologi Berdasarkan CCr.....	27
Gambar 4.2 Plot Pengamatan Terhadap Prediksi Konsentrasi Gentamisin	32
Gambar 4.3.a Parameter Farmakokinetika Individu <i>V</i>	35
Gambar 4.3.b Parameter Farmakokinetika Individu <i>Cl</i>	35
Gambar 4.3.c Parameter Farmakokinetika Individu <i>k</i>	35
Gambar 4.4 Plot Hasil Pendosisan Individu.....	36

“Halaman ini sengaja dikosongkan”

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran A. Data Fisik Pasien Bedah Urologi	43
Lampiran B. Dosis dan Konsentrasi Terapi Gentamisin pada Pasien Bedah Urologi	44
Lampiran C. Kode PK-BUGS (Contoh Individu ke-2)	45
Lampiran D. Output PK-BUGS	47
Lampiran E. Kode MAP dengan MATLAB	65

“Halaman ini sengaja dikosongkan”

BAB I

PENDAHULUAN

Dalam bab ini akan dijelaskan lima subbab, yaitu mengenai latar belakang, rumusan masalah, tujuan, manfaat yang ingin dicapai dan batasan masalah dari penelitian ini. Masing-masing subbab akan dijelaskan sebagai berikut.

1.1 Latar Belakang

Obat merupakan komponen penting dalam bidang kesehatan karena obat sangat diperlukan dalam proses pencegahan, pemulihan maupun pengobatan terhadap suatu penyakit. Namun, obat juga dapat menyebabkan efek buruk bagi kesehatan apabila penggunaannya tidak tepat. Ketidaktepatan penggunaan obat yang banyak terjadi menurut penelitian *Minnesota Pharmaceutical Care Project* yang telah didokumentasikan oleh komunitas farmasi diantaranya, salah pemberian obat kepada pasien, obat tanpa indikasi yang valid serta kesalahan dalam pendosisan yang menyangkut pemberian dosis terlalu tinggi dan terlalu rendah. Oleh sebab itu, pendosisan obat yang benar sangat diperlukan dalam menunjang pelayanan kesehatan yang terbaik bagi masyarakat.

Menurut Burker (2007), perbaikan sistem pendosisan merupakan upaya untuk mencegah kesalahan pendosisan di masa depan dan bukan menyalahkan individu (Gunawan, 2009). Salah satu ilmu yang telah dikembangkan untuk mengatasi hal tersebut adalah farmakokinetika. Farmakokinetika merupakan ilmu yang mempelajari pergerakan obat selama dalam tubuh mulai dari proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME). Proses ADME dalam tubuh dapat digambarkan sebagai hubungan matematika yang berupa perubahan konsentrasi terhadap waktu dalam sistem yang diperiksa yang disebut model farmakokinetik. Gambaran proses tersebut dapat berupa model satu kompartemen dan model dua kompartemen.

Pendosisan obat sebaiknya tidak hanya dilakukan berdasarkan pendosisan populasi saja, akan tetapi juga dilakukan pendosis-

an secara individu. Hal itu dilakukan karena jika dilihat dari faktor-faktor yang mempengaruhi farmakokinetik seperti berat badan, usia dan luas permukaan tubuh (LPT), setiap individu mempunyai karakteristik yang berbeda. Hal itu memungkinkan terjadinya perbedaan dosis yang harus diterima oleh setiap individu. Beberapa penelitian telah dikembangkan untuk menaksir nilai parameter-parameter farmakokinetik, baik dalam pemodelan farmakokinetika populasi maupun individu. Penelitian-penelitian yang telah dilakukan mengenai farmakokinetika diantaranya adalah Vermes, dkk. (2000) yang berjudul “*Population Pharmacokinetics of Flucytosine: Comparison and Validation of Three Models Using STS, NPEM, and NONMEM*”. Dalam penelitian tersebut peneliti membandingkan dan memvalidasi tiga model farmakokinetika populasi flucytosine (5-FC) yang menggunakan *Standart Two-Stage* (STS), *Nonparametric Expectation Maximization* (NPEM) dan *Nonlinier Mixed Effect Modelling* (NONMEM). Model farmakokinetika yang dianalisis merupakan model satu kompartemen terbuka. Hasil dari analisis tersebut menyatakan bahwa NONMEM merupakan model farmakokinetika yang paling reliabel dan akurat untuk kasus populasi *flucytosine* (5-FC). Leary, dkk. (2001) melakukan penelitian yang menyatakan bahwa algoritma NPAG lebih cepat melakukan iterasi parameter farmakokinetik dibandingkan dengan algoritma NPEM. Penelitian lain dilakukan oleh Premaud, dkk. (2005) dengan tujuan mengembangkan estimator bayesian *Maximum Probability Posteriority* (MAP) dari farmakokinetik asam *mycohenolic* yang mampu secara akurat memperkirakan asam *mycohenolic* inter dosis AUC pada pasien tranplantasi ginjal dengan menggunakan sampel darah. Analisis yang dilakukan menyatakan bahwa untuk pertama kalinya estimator MAP-Bayesian asam *mycohenolic* paparan sistemik pada periode *posttransplantation* yang berbeda dapat dirancang. Prasetyo (2008) melakukan pemodelan farmakokinetik individu pada pasien penerima injeksi gentamisin secara populasi dengan NPEM dan individu dengan MAP yang pada akhirnya menghasilkan perbaikan dosis individu. Selain itu, Gunawan (2009) juga melakukan analisis-

is dengan data yang sama, akan tetapi yang dilakukan adalah membuat program algoritma NPAG dengan Matlab. Suprapti (2009) juga melakukan hal yang sama dengan Prasetyo, akan tetapi data yang digunakan adalah amikasin dan membandingkan antara parameter laju eliminasi obat (K) V s volume distribusi (V) dengan slop dari K terhadap fungsi ginjal, klirens kreatin (K_s) V s V , dimana farmakokinetik dengan menggunakan parameter K V s V lebih baik dibanding K_s V s V .

Penelitian ini dimaksudkan untuk melakukan pendosisan terhadap pasien bedah urologi yang menerima injeksi gentamisin secara individu dengan menggunakan *Pharmakocinetic Bayesian Using Gibbs Sampler* (PK-BUGS) untuk menaksir parameter farmakokinetik populasi, dimana parameter farmakokinetik yang didapat dari populasi akan digunakan untuk menaksir parameter individu dengan menggunakan *Maximum A Posteriority* (MAP). Model yang didapatkan dikatakan layak jika konsentrasi prediksi yang didapat hampir sama dengan observasi, nilai *Mean Square Error* (MSE) kecil dan koefisien determinasi (r^2) tinggi. Penelitian ini, hampir sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Prasetyo (2008), akan tetapi ada perbedaan pada tahap pemodelan parameter farmakokinetik populasi yang lebih menekankan pada analisis bayesian. Selanjutnya parameter hasil dari penaksiran individu akan digunakan untuk pendosisan secara individu.

1.2 Perumusan Masalah

Obat merupakan komponen penting dalam bidang kesehatan karena obat sangat diperlukan dalam proses pencegahan, pemulihan maupun pengobatan terhadap suatu penyakit. Namun, obat juga dapat menyebabkan efek buruk bagi kesehatan apabila penggunaannya tidak tepat. Oleh sebab itu perlu dilakukan pengaturan dosis obat dengan tepat. Pendosisan obat sebaiknya tidak hanya dilakukan berdasarkan pendosisan populasi saja, akan tetapi juga dilakukan pendosisan secara individu. Hal itu dilakukan karena jika dilihat dari faktor-faktor yang mempengaruhi farmakokinetik seperti berat badan, usia dan luas permukaan tubuh

(LPT), setiap individu mempunyai karakteristik yang berbeda. Hal itu memungkinkan terjadinya perbedaan dosis yang harus diterima oleh setiap individu. Untuk mengatasi hal itu dilakukan penelitian dengan menggunakan Bayesian farmakokinetika individu terhadap pasien bedah urologi yang menerima injeksi gentamisin, sehingga muncul permasalahan yang dapat dirumuskan. Rumusan masalah tersebut adalah mengenai cara mendapatkan taksiran parameter farmakokinetik populasi beserta individu yang sesuai pada kasus pemberian gentamisin terhadap pasien bedah urologi sekaligus memperoleh dosis yang optimal.

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan permasalahan yang telah dipaparkan, maka tujuan yang ingin dicapai dari penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Mendapatkan taksiran parameter farmakokinetik populasi yang sesuai pada kasus pemberian gentamisin terhadap pasien bedah urologi.
2. Mendapatkan taksiran parameter farmakokinetik individu yang sesuai pada kasus pemberian gentamisin terhadap pasien bedah urologi.
3. Memperoleh dosis optimal yang sesuai dengan kondisi tubuh untuk setiap pasien bedah urologi.

1.4 Manfaat Penelitian

Dalam ilmu statistika, penelitian ini sangat bermanfaat dalam menerapkan ilmu statistika dalam bidang farmasi. Sedangkan untuk pengguna ilmu statistika dalam bidang farmasi, penelitian ini bermanfaat untuk menentukan dosis secara individu. Dengan demikian, kegagalan dalam pengobatan dapat diminimalisir.

1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini adalah model farmakokinetika yang digunakan adalah model satu kompartemen terbuka.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Bab ini akan membahas mengenai landasan teori yang digunakan dalam penelitian ini. Teori-teori tersebut meliputi konsep farmakokinetika, pemodelan farmakokinetika secara populasi, pemodelan farmakokinetika secara individu dan pemilihan model farmakokinetika terbaik. Dalam subbab mengenai farmakokinetika akan dijelaskan mengenai model satu kompartemen terbuka dan individualisasi aturan dosis obat. Penjelasan teori-teori tersebut lebih detail adalah sebagai berikut.

2.1 Farmakokinetika

Farmakokinetika merupakan satu ilmu yang mempelajari pergerakan obat selama dalam tubuh mulai dari proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (selanjutnya disingkat dengan ADME). Proses farmakokinetik diawali dari proses absorpsi, dalam proses ini molekul obat akan bergerak melalui hambatan-hambatan fisiologis untuk menuju sistem vaskuler. Distribusi terjadi saat molekul obat sudah mencapai sistem vaskuler dan melewati aliran darah ke berbagai jaringan dan organ seperti otot dan jantung. Metabolisme merupakan konversi kimia dari molekul obat. Ekskresi merupakan proses pengeluaran obat dari dalam tubuh yang biasanya keluar melalui ginjal dan saluran empedu (Bauer, 2008).

Secara klinik, perbedaan individual dalam farmakokinetika obat sering terjadi. Pemantauan konsentrasi obat dalam darah atau plasma meyakinkan bahwa dosis yang telah diperhitungkan benar-benar telah melepaskan obat dalam plasma dalam konsentrasi yang diperlukan untuk efek terapeutik. Untuk beberapa obat, kepekaan reseptor terhadap individu berbeda, sehingga pemantauan obat dalam plasma diperlukan untuk membedakan penderita yang terlalu menerima banyak obat dan penderita yang peka terhadap obat. Model farmakokinetika dapat memberikan penafsiran yang lebih teliti tentang hubungan konsentrasi obat dalam plasma dan

respons farmakologik. Jika sudah didapatkan data, penggunaan persamaan farmakokinetik dan modelnya dapat menggambarkan kurva konsentrasi obat dalam darah per satuan waktu secara teliti. Dengan demikian, pemantauan konsentrasi obat dalam plasma memungkinkan untuk penyesuaian dosis obat secara individual dan juga untuk mengoptimasi terapi. Pada umumnya kegunaan model farmakokinetik adalah sebagai berikut (Shargel, dkk., 2012).

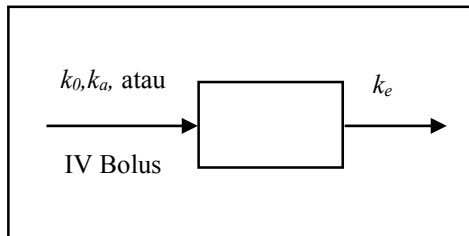
1. Memperkirakan konsentrasi obat dalam plasma, jaringan, dan urin pada berbagai pengaturan dosis.
2. Menghitung pengaturan dosis optimum untuk setiap penderita secara individual.
3. Memperkirakan kemungkinan akumulasi obat dan/atau metabolit-metabolit.
4. Menghubungkan konsentrasi obat dengan aktivitas farmakologik dan toksikologik.
5. Menilai perbedaan laju atau availabilitas antar formulasi (bioekivalensi).
6. Menggambarkan perubahan faal atau penyakit yang mempengaruhi absorpsi, distribusi atau eliminasi obat.
7. Menjelaskan interaksi obat.

2.1.1 Model Kompartemen Satu Terbuka

Model kompartemen satu terbuka merupakan model farmakokinetik yang menganggap bahwa berbagai konsentrasi obat dalam plasma mencerminkan perubahan yang sebanding dengan konsentrasi obat dalam jaringan. Namun, model ini tidak menganggap bahwa konsentrasi obat dalam tiap jaringan tersebut adalah sama pada berbagai waktu. Model kompartemen satu terbuka merupakan model farmakokinetika yang paling sederhana untuk menggambarkan pelarutan obat dalam suatu volume tubuh. Adapun model kompartemen satu terbuka dapat dilihat pada Gambar 2.1.

Gambar 2.1 menunjukkan proses aliran obat menggunakan model kompartemen satu yang merupakan model paling sederhana dalam bidang farmakokinetika. Model satu kompartemen meng-

gambarkan tubuh seperti wadah dimana distribusi obat antara darah dan jaringan berlangsung secara instan. Darah dimasukkan ke dalam kompartemen dengan infusi (k_o), absorpsi (k_a), atau IV



Gambar 2.1 Model satu kompartemen terbuka

bolus; pendistribusian dengan segera masuk ke dalam sebuah volume distribusi (V); dan dibuang dari tubuh melalui metabolisme dan dieliminasi melalui tetapan laju eliminasi (k).

Dalam pemodelan farmakokinetik, terdapat beberapa parameter yang dikaji untuk mendapatkan model terbaik. Parameter-parameter tersebut diantaranya adalah klirens, volume, waktu paruh dalam plasma, ketersediaan hayati, ikatan protein, konsentrasi *steady state*, dan konstanta laju eliminasi. Klirens, volume dan waktu paruh dalam plasma merupakan parameter farmakokinetik yang penting. Jika klirens dan volume yang diketahui, maka akan didapatkan konstanta laju eliminasi.

Laju eliminasi untuk sebagian besar obat merupakan suatu proses order kesatu. Tetapan laju eliminasi (k) adalah suatu tetapan laju eliminasi order kesatu dengan satuan waktu⁻¹ (misal: jam⁻¹). Pada umumnya hanya obat induk dan obat aktif yang ditentukan dalam kompartemen vaskular. Pemindahan atau eliminasi obat secara total dari kompartemen ini dipengaruhi oleh proses metabolisme dan ekskresi. Tetapan laju eliminasi menyatakan jumlah dari laju tiap proses berikut ini.

$$k = k_m + k_e \quad (2.1)$$

k_m adalah laju proses metabolisme order kesatu dan k_e adalah laju proses ekskresi order kesatu. Terdapat beberapa kemungkinan rute eliminasi obat oleh adanya metabolisme atau ekskresi. Dalam

peristiwa seperti itu masing-masing proses mempunyai tetapan laju order kesatu yang dinyatakan dalam persamaan berikut.

$$\frac{dD_B}{dt} = -kD_B \quad (2.2)$$

Pernyataan ini menunjukkan bahwa laju eliminasi obat dalam tubuh merupakan suatu proses order kesatu yang bergantung pada tetapan laju eliminasi (k) dan jumlah obat yang tertinggal (D_B).

Volume distribusi (V) adalah sebuah volume dugaan yang menghubungkan konsentrasi serum obat dengan banyaknya obat dalam tubuh. Volume distribusi merupakan parameter farmakokinetik yang penting karena V menunjukkan muatan dosis yang diperlukan untuk menentukan sebuah fakta bahwa konsentrasi obat *steady state* dengan segera dosis diatur. Dalam suatu model kompartemen satu (pemberian IV), V dihitung dengan persamaan berikut.

$$V = \frac{\text{dosis}}{y^0} = \frac{D^0}{y^0} \quad (2.3)$$

dengan injeksi IV cepat, $\text{dosis} = D^0$. y^0 adalah konsentrasi obat mula-mula pada $t = 0$; harga ini dapat diperoleh dengan ekstrapolasi garis regresi ke sumbu Y .

Klirens (Cl) merupakan volume serum atau darah yang telah dibersihkan dari obat per unit waktu. Klirens merupakan parameter farmakokinetik yang paling penting karena klirens berfungsi untuk menentukan perbaikan dosis obat. Dalam perhitungan matematik, klirens juga dapat diartikan sebagai hasil kali tetapan eliminasi order kesatu dan volume distribusi yang dinyatakan dalam persamaan

$$Cl = \frac{dD_B/dt}{y}. \quad (2.4)$$

Laju eliminasi obat (dD_B/dt) = $C k V$ yang dapat disubstitusikan ke dalam persamaan (2.34), sehingga diperoleh persamaan

$$Cl = \frac{y k V}{y} = k V. \quad (2.5)$$

Parameter-parameter farmakokinetik tersebut kemudian digunakan untuk membentuk model farmakokinetika. Model

farmakokinetika satu kompartemen yang paling sederhana adalah IV bolus dosis tunggal yaitu

$$y = \frac{D}{V} e^{-kt} \quad (2.6)$$

dimana y adalah konsentrasi obat pada waktu ke t dan t adalah waktu pemberian obat dengan dosis tertentu.

2.1.2 Individualisasi Aturan Dosis Obat

Individualisasi dari aturan dosis obat sangat penting terutama untuk obat dengan rentang terapi kecil (batas aman yang kecil), seperti digoksin, aminoglikosida, antiritnia dan lainnya. Perancangan aturan dosis untuk obat-obat ini dilakukan dengan tujuan untuk menghasilkan konsentrasi plasma obat yang aman yang tidak melebihi konsentrasi toksik minimum atau jatuh dibawah konsentrasi obat minimum kritis yang berada dibawah konsentrasi obat ini tidak efektif.

Rentang terapi suatu obat merupakan suatu perkiraan rata-rata konsentrasi obat dalam plasma yang aman dan manjur pada sebagian besar pasien. Rentang teurapetik pada dasarnya merupakan suatu konsep peluang yang tidak harus dianggap sebagai nilai absolut. Rentang pendosisan obat secara individu dapat dihitung dengan persamaan berikut

$$\hat{D}_i = \frac{\hat{y}_{ij}\hat{V}_i}{\exp(-\hat{k}_i t_{ij})} \quad (2.7)$$

dimana \hat{D}_i merupakan taksiran dosis untuk individu ke- i , \hat{y}_{ij} adalah konsentrasi puncak dari obat pada individu ke- i pada pengamatan ke- j , \hat{V}_i merupakan volume distribusi pada individu ke- i , \hat{k}_i merupakan laju eliminasi pada individu ke- i , dan t_{ij} adalah waktu puncak dari obat pada individu ke- i pada pengamatan ke- j . Dosis obat akan dihitung dua kali, yang pertama dosis untuk batas bawah dengan memasukkan batas bawah adalah nilai batas bawah konsentrasi puncak dari obat dan yang kedua dosis untuk batas atas dengan memasukkan batas bawah adalah nilai batas atas konsentrasi puncak dari obat

2.2 Pemodelan Farmakokinetika Populasi

Pemodelan farmakokinetika populasi dilakukan dengan menaksir parameter farmakokinetik. Metode-metode yang telah dikembangkan dalam menaksir parameter farmakokinetik populasi sangat banyak sekali, diantaranya *Maximum Likelihood Solution via the EM Algorithm* (MLEM), *Iterated Two Stage* (ITS), *Standart Two Stage* (STS), *Naive Pooled Data* (NPD), *Nonparametric Ekspectation Maximization* (NPEM), dan *Nonparametric Adaptive Grid* (NPAG). Metode pemodelan lain yang dapat digunakan untuk pemodelan farmokikinetika secara populasi adalah *Bayesian Using Gibbs Sampler* (BUGS).

Model bayesian dekembangkan dari metode bayes. Metode yang digunakan untuk model bayesian dinamakan metode bayes. Dasar dari metode ini adalah teorema bayes. Dalam teorema bayes klasik, teori probabilitas dapat ditulis dengan persamaan

$$p(\boldsymbol{\theta}|x) = \frac{p(\boldsymbol{\theta} \cap x)}{p(x)} \text{ dan } p(x|\boldsymbol{\theta}) = \frac{p(\boldsymbol{\theta} \cap x)}{p(\boldsymbol{\theta})} \quad (2.8)$$

dengan

$$p(\boldsymbol{\theta} \cap x) = p(\boldsymbol{\theta}|x)p(x) = p(x|\boldsymbol{\theta}) p(\boldsymbol{\theta}) \quad (2.9)$$

dan

$$p(\boldsymbol{\theta}|x) = \frac{p(x|\boldsymbol{\theta}) p(\boldsymbol{\theta})}{p(x)} \quad (2.10)$$

dimana $\boldsymbol{\theta} = (\sigma, V, Cl)$ yang menunjukkan parameter farmakokinetik.

Distribusi prior adalah bagian penting dari inferensi Bayesian dan mewakili informasi tentang parameter yang tidak pasti yang dikombinasikan dengan distribusi probabilitas data baru untuk menghasilkan distribusi posterior, yang pada akhirnya digunakan untuk kesimpulan dan keputusan masa depan melibatkan distribusi prior. Masalah-masalah utama dalam mendirikan sebuah distribusi prior adalah informasi apa yang masuk ke dalam distribusi prior dan sifat distribusi posterior yang dihasilkan. Dengan parameter yang diidentifikasi dan sampel yang berukuran besar, pilihan yang wajar dari distribusi sebelumnya

akan memiliki efek kecil pada kesimpulan posterior (Gelman, 2002).

Dalam teorema bayes terdapat pembaruan informasi prior dengan menggunakan informasi sampel yang terdapat dalam data melalui fungsi likelihood yang dituliskan sebagai berikut.

$$p(\boldsymbol{\theta}|x) = \frac{L(x|\boldsymbol{\theta})p(\boldsymbol{\theta})}{p(x)} \quad (2.11)$$

dengan $p(\boldsymbol{\theta}|x)$ adalah distribusi posterior, $p(\boldsymbol{\theta})$ adalah distribusi prior, $L(x|\boldsymbol{\theta})$ adalah nilai likelihood dari sampel dan $p(x)$ adalah *normalized constant* yang dapat diabaikan (Prasetyo, 2008), sehingga distribusi posterior dapat ditulis

$$p(\boldsymbol{\theta}|x) \propto L(x|\boldsymbol{\theta})p(\boldsymbol{\theta}) \quad (2.12)$$

Distribusi prior terdiri dari prior informatif (*informative prior*) dan prior sekawan (*conjungate prior*). Prior informatif (*informative prior*) mengacuh pada pemberian nilai parameter yang berdasarkan informasi-informasi permasalahan yang ada. Prior informatif (*informative prior*) dikelompokkan menjadi tiga, yaitu prior tidak informatif (*noninformative prior*), prior informatif tinggi (*highly informative prior*) dan prior informatif menengah/cukup (*moderately informative hierarchical prior*). Prior tidak informatif (*noninformative prior*) mem-pertimbangkan parameter varians σ_1^2 dan σ_2^2 , yang sebenarnya cukup baik diidentifikasi dalam distribusi posterior. Prior informatif tinggi (*highly informative prior*) cukup tepat digunakan pada kondisi ekstrim yaitu saat informasi ilmiah menyediakan beberapa parameter $\boldsymbol{\theta}$ dalam model. Prior informatif menengah/ cukup (*moderately informative hierarchical prior*) digunakan jika beberapa parameter fisiologis $\boldsymbol{\theta}$ yang tidak baik diperkirakan oleh data tetapi informasi ilmiah yang dimiliki terbatas (Gelman, 2002). Prior sekawan (*conjungate prior*) merupakan metode estimasi parameter yang banyak digunakan yang memungkinkan semua hasil yang akan diturunkan dalam bentuk tertutup. Pada prior sekawan (*conjungate prior*) selalu mempertimbangkan pemilihan distribusi prior dalam bentuk sekawan dengan distribusi pembentuk fungsi likelihoodnya (Murphy, 2007). Sebuah konjugat

sebelumnya dibangun dengan memfaktorkan fungsi likelihood menjadi dua bagian. Faktor pertama harus independen dari parameter yang menarik tetapi mungkin tergantung pada data. Faktor kedua adalah fungsi tergantung pada parameter yang menarik dan tergantung pada data hanya melalui statistik yang cukup. Prior sekawan (*conjungate prior*) sebelumnya diharuskan proporsional pada faktor kedua ini (Fink, 1997).

Salah satu teknik pemodelan yang digunakan dalam kasus farmakokinetika adalah teknik *Markov Chain Monte Carlo* (MCMC). Metode MCMC menyebabkan popularitas bayesian semakin meningkat karena MCMC merupakan alat yang membantu untuk mendapatkan putaran proses integrasi. Salah satu metode MCMC yang paling penting dan terkenal adalah *Gibbs Sampler*. *Gibbs Sampler* didasarkan atas karakteristik bahwa distribusi multivariat adalah unik yang ditentukan oleh distribusi bersyarat. Untuk kasus farmakokinetik, berarti $\theta = (\sigma, V, Cl)$ sehingga bentuk posterior jointnya adalah $p(\sigma, V, Cl|y)$. *Gibbs Sampler* akan membantu menaksir parameter σ , V , dan Cl secara iteratif dengan mengikuti skema sampling sebagai berikut.

1. Sampel $\sigma^{(k+1)}$ dari $p(\sigma|V^{(k)}, Cl^{(k)}, y)$
2. Sampel $V^{(k+1)}$ dari $p(V|\sigma^{(k+1)}, Cl^{(k)}, y)$
3. Sampel $Cl^{(k+1)}$ dari $p(Cl|\sigma^{(k+1)}, V^{(k+1)}, y)$

dimana $p(\sigma|V^{(k)}, Cl^{(k)}, y)$, $p(V|\sigma^{(k+1)}, Cl^{(k)}, y)$, dan $p(Cl|\sigma^{(k+1)}, V^{(k+1)}, y)$ adalah posterior marginal untuk σ , V dan Cl . Dengan demikian diperoleh rantai Markov yang berarti $\theta^{(k)}$, $\theta^{(k+1)}$ saling bebas dengan $\theta^{(k-1)}$, $\theta^{(k-2)}$, ... dan seterusnya. Hal ini dapat dibuktikan bahwa sampel dari distribusi posterior dicapai mengikuti skema *Gibbs Sampler*. Namun, mungkin memakan waktu cukup lama untuk algoritma konvergensi dan sampel dari distribusi posterior, oleh karena itu bagian awal dari rantai harus dibuang.

Langkah-langkah ringkasan posterior yang handal dan tepat hanya dapat diperoleh dari rantai Markov konvergen. Oleh karena itu, konvergensi sangat penting untuk dilakukan sebelum

menarik kesimpulan dari langkah-langkah ringkasan posterior. Menilai konvergensi rantai Markov dilakukan dengan memeriksa stasioneritas dan keakuratan rantai Markov dari ringkasan posterior. Teknik untuk menilai hal tersebut dapat dilihat dari grafik atau memeriksa konvergensi statistik. Diagnostik grafis antara lain, pemeriksaan *trace plot* yang memberikan informasi tentang stasioneritas dan *mixing rate* dari rantai untuk setiap parameter dan plot autokorelasi, yang juga menunjukkan tingkat penggabungan dan dependensi rantai.

Dalam kasus farmakokinetika, seandainya n_i konsentrasi obat dalam plasma diamati pada individu i ($i = 1, \dots, K$), maka konsentrasi obat ke- k pengamatan dalam tubuh individu i (y_{ij}) dan berhubungan dengan waktu pengamatan (t_{ij}). Vektor parameter farmakokinetik untuk individu i dinotasikan dengan θ_i yang berukuran $p \times 1$ atau $\theta_i = (\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_p)^T$. Pada tahap pertama dari model hirarki, bentuk peluang distribusi dari setiap y_{ij} berupa θ_i dan τ tertentu seperti

$$p(y_{ij}|\theta_i, \tau) \sim N(f_{ij}, \tau^{-1}v_{ij}), \text{ untuk } i = 1, \dots, K, \quad (2.13)$$

$$j = 1, \dots, n_i$$

dengan $y_{ij} \sim N(f_{ij}, \tau^{-1}v_{ij})$ bersyarat θ_i dan τ (jarak antar dosis), f_{ij} adalah model farmakokinetik yang sudah dievaluasi pada t_{ij} dengan parameter farmakokinetik individu sama dengan θ_i , yaitu $f(\theta_i, t_{ij})$, dan v_{ij} adalah struktur *residual error*. Perhatikan bahwa distribusi lain selain normal boleh dipilih, seperti lognormal atau distribusi t-student.

Pada tahap kedua model hirarki, asumsi distribusi yang diikuti adalah sebagai berikut.

$$p(\theta_i|\mu, \Omega^{-1}) \sim N_p(\mu, \Phi), \text{ untuk } i = 1, \dots, K, \quad (2.14)$$

dengan $N_p(\cdot)$ menunjukkan distribusi multivariat normal, $\mu(p \times 1)$ merupakan perilaku farmakokinetika populasi dan $\Omega(p \times p)$ adalah matriks varians-kovarians yang mewakili ISV (*Interstudy Ability*).

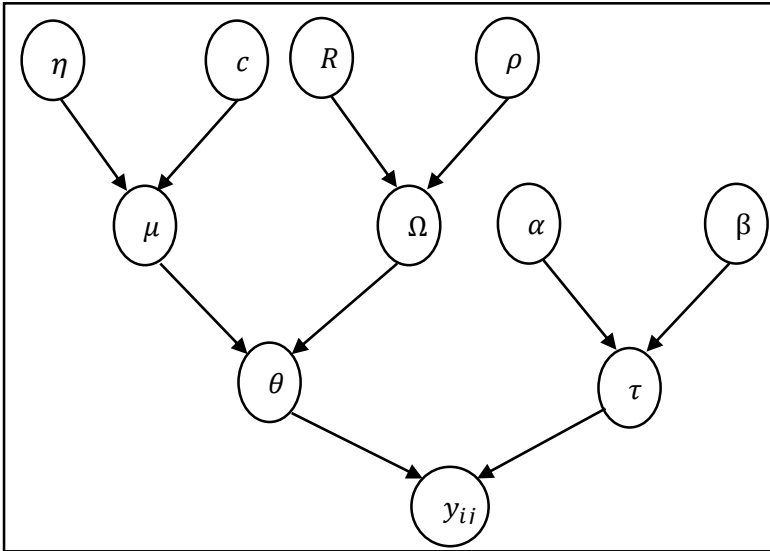
Pada tahap ketiga model hirarki dapat ditunjukkan dengan menetapkan kepadatan prior untuk parameter τ , μ dan Ω .

$$p(\tau) = G(\alpha, \beta), \quad (2.15)$$

$$p(\mu) = N_p(\eta, c), \quad (2.16)$$

$$p(\Omega^{-1}) = W_p(R^{-1}, \rho), \quad (2.17)$$

dengan $G(\alpha, \beta)$ adalah distribusi gamma dengan parameter α dan β , $\eta(p \times 1)$ merupakan estimasi prior μ dengan matriks varian-kovarian c dan W_p menunjukkan sebuah p -dimensi distribusi wishart dengan rata-rata $R^{-1}(p \times p)$ dan derajat bebas ρ (Oschi, 2013).



Gambar 2.2 Doodle untuk Bayesian

Dari tahap ketiga, akan dilakukan iterasi hingga konvergen. Dalam hal ini nilai yang diharapkan konvergen adalah nilai μ . Hal itu dilakukan karena nilai μ yang dihasilkan akan digunakan untuk menentukan parameter farmakokinetik. Hasil estimasi parameter farmakokinetik populasi adalah nilai eksponensial dari nilai μ , dimana $V = \exp(\mu_2)$ sedangkan $Cl = \exp(\mu_1)$. Struktur dalam

tiga persamaan (2.15), (2.16) dan (2.17) dapat digambarkan dalam struktur doodle seperti yang terlihat pada Gambar 2.2.

2.3 Pemodelan Farmakokinetika Individu

Individualisasi pada farmakokinetika sangat penting untuk memprediksi dosis obat yang tepat untuk setiap individu. Salah satu metode analisis yang digunakan untuk individualisasi adalah *Maximum A Posteriori* (MAP). Metode ini mempertimbangkan rata-rata dan standar deviasi parameter populasi yang telah didapatkan dari perhitungan sebelumnya menggunakan BUGS. Pada setiap individu, parameter individu diperoleh dengan cara meminimumkan fungsi tujuan sebagai berikut:

$$\text{MAP} = \sum_{i=1}^U \left[\frac{(y_{ij} - \hat{f}(\theta_i, t_{ij}))^2}{\widehat{sd}^2(y_{ij})} + \frac{(\bar{V} - \hat{V}_i)^2}{\widehat{sd}^2(V)} + \frac{(\bar{k} - \hat{k}_i)^2}{\widehat{sd}^2(k)} \right] \quad (2.18)$$

keterangan:

U	= banyaknya pengukuran konsentrasi obat pada individu ke- i
y_{ij}	= data konsentrasi obat individu ke- i pada pengamatan ke- j
$\hat{f}(\theta_i, t_{ij})$	= model farmakokinetik prediksi pada individu ke- i yang sudah dievaluasi pada t_{ij}
\bar{V}	= Volume distribusi populasi
\bar{k}	= Laju eliminasi populasi
\hat{V}_i	= prediksi nilai volume distribusi pada individu ke- i
\hat{k}_i	= prediksi nilai laju eliminasi pada individu ke- i
$\widehat{sd}(y_{ij})$	= standar deviasi konsentrasi obat populasi ke- i
$\widehat{sd}(V)$	= standar deviasi volume distribusi populasi ke- i
$\widehat{sd}(k)$	= standar deviasi laju eliminasi populasi ke- i

Fungsi $\widehat{sd}(y_{ij})$ ditaksir menggunakan model regresi orde 2 yang menyatakan konsentrasi obat yang teramati dalam serum. Fungsi dapat ditulis $\widehat{sd}(y_{ij}) = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 y_{ij} + \hat{\beta}_2 y_{ij}^2$. Fungsi tersebut merupakan pola penyimpangan laboratorik, dimana pengukuran masing-masing konsentrasi dilakukan di laboratorium dengan pengulangan.

Proses optimasi MAP dilakukan untuk mendapatkan nilai parameter farmakokinetika yang sesuai, sehingga didapatkan pula konsentrasi obat yang sesuai untuk kondisi tubuh masing-masing individu. Proses optimasi dilakukan dengan iterasi Nelder-Mead Simplex yaitu dengan mengganti titik penyelesaian terjelek dengan yang terbaik. Adapun algoritma Nelder-Mead Simplex sebagai berikut.

1. *Initialization*

Pilih $(n+1)$ titik awal $\{y^{(1)}, y^{(2)}, \dots, y^{(n+1)}\}$ kemudian evaluasi fungsi tujuan $\{f(y^{(1)}), f(y^{(2)}), \dots, f(y^{(n+1)})\}$.

2. *Centroid*

Susun ulang titik urutan $\{y^{(1)}, y^{(2)}, \dots, y^{(n+1)}\}$ sehingga nilai $f(y^{(1)})$ adalah nilai terbaik dan $f(y^{(n+1)})$ adalah nilai terjelek. Hitung titik pusat dari n titik terbaik, yaitu $x^{(k)} = n^{-1} \sum_{i=1}^n y(i)$.

3. *Stopping*

Jika semua nilai penyelesaian $\{f(y^{(1)}), f(y^{(2)}), \dots, f(y^{(n+1)})\}$ cukup dekat dengan $f(y^{(k)})$, maka berhenti dan laporkan nilai titik terbaik $y^{(1)}$ dan nilai $x^{(k)}$. Jika tidak, maka lanjutkan ke langkah 4.

4. *Direction*

Gunakan titik pusat $x^{(k)}$ untuk menghitung arah pergeseran nilai terjelek: $\Delta x^{(k+1)} = x^{(k)} + y^{(n+1)}$.

5. *Reflection*

Tentukan $\lambda = 1$ dan hitung $f(x^{(k)} + \Delta x^{(k+1)})$.

Kriteria A: Jika $f(x^{(k)} + \Delta x^{(k+1)}) \geq f(y^{(1)})$, maka lanjutkan ke langkah 6.

Kriteria B: Jika $f(x^{(k)} + \Delta x^{(k+1)}) \geq f(y^{(n)})$, maka lanjutkan ke langkah 7.

Jika kedua kriteria di atas tidak dipenuhi, maka terima bahwa $\lambda = 1$ dan lanjutkan ke langkah 9.

6. *Expansion*

Tentukan $\lambda = 2$ dan hitung $f(x^{(k)} + 2\Delta x^{(k+1)})$.

Jika $f(x^{(k)} + 2\Delta x^{(k+1)}) \geq f(x^{(k)} + \Delta x^{(k+1)})$, maka $\lambda = 2$ dan jika kriteria diatas tidak dipenuhi, maka lanjutkan ke langkah 9.

7. *Contraction*

Jika $f(x^{(k)} + \Delta x^{(k+1)}) \geq f(y^{(n+1)})$, maka coba $\lambda = 0,5$. Apabila Jika $f(x^{(k)} + 0,5\Delta x^{(k+1)}) \geq f(y^{(n+1)})$, maka coba $\lambda = 0,5$ dan lanjutkan ke langkah 9.

Jika kedua kriteria di atas tidak terpenuhi, maka lanjutkan ke langkah 8.

8. *Shrinking*

- Perkecil selisih semua titik dengan titik terbaik $y^{(1)}$.
 $y^{(i)} = 0,5(y^{(1)} + y^{(i)})$, untuk $i = 2, 3, \dots, (n + 1)$.
- Hitung nilai $f(y^{(2)}), \dots, f(y^{(n+1)})$ yang baru.
- Naikkan indeks iterasi $k = k + 1$ dan kembali ke langkah 2.

9. *Replacement*

- Ganti nilai terjelek $y^{(n+1)}$ dengan $x^{(k)} + \lambda\Delta x^{(k+1)}$.
- Naikkan indeks iterasi $k = k + 1$ dan kembali ke langkah 2.

(Prasetyo, 2008)

“Halaman ini sengaja dikosongkan”

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

Dalam bab ini akan dijelaskan mengenai sumber data, variabel-variabel yang akan diteliti serta metodologi penelitian berisi penjelasan mengenai langkah-langkah yang dilakukan dalam analisis. Selain itu, dalam bab ini juga disajikan diagram alir proses analisis data yang merupakan versi ringkas dari langkah-langkah yang dilakukan dalam proses analisis data. Berikut ini adalah pemaparan secara detail mengenai bab III.

3.1 Sumber Data

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder yang diambil dari Suprapti (1997). Subyek yang diteliti adalah 13 pasien bedah urologi di Rumah Sakit Syaiful Anwar Malang yang menerima pengobatan gentamisin. Subyek yang dijadikan sampel mewakili populasi tertentu sesuai dengan batasan yang ada dalam kriteria inklusi.

Kriteria inklusi yang diterapkan adalah pria berusia diatas 40 tahun, berat badan dalam batas normal, dan konsentrasi serum kreatinin pada rentang level normal sampai *intermediate*. Penderita yang menggunakan obat-obatan lain tidak diikutkan dalam penelitian. Penetapan gentamisin dilakukan dengan cara *Flourence Polarization Immuno Assay* (FPIA) (Suprapti, 1997).

Selain kriteria inklusi, ada pernyataan tambahan pada subyek yang diteliti. Syarat tambahan yang harus dipenuhi adalah riwayat subyek tidak pernah mengalami kecenderungan alergi terhadap antibiotika, khususnya golongan aminoglikosida, gangguan pusing, vertigo dan rasa tersumbat pada telinga.

3.2 Variabel Penelitian

Variabel-variabel yang digunakan dalam penaksiran parameter farmakokinetik adalah sebagai berikut.

1. Variabel respon: Konsentrasi gentamisin dalam serum (y)

Konsentrasi gentamisin diukur melalui sampel darah, menggunakan metode FPIA dan alat TDx. Setiap pasien diambil darahnya beberapa kali.

2. Variabel prediktor:

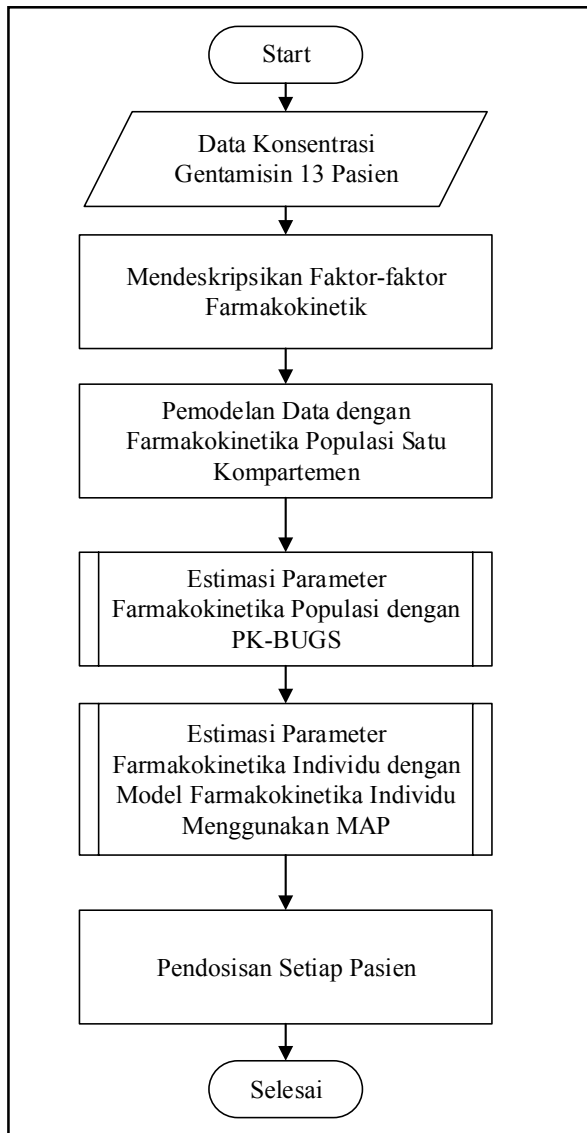
- a. Waktu pengambilan sampel (t)
Pemberian gentamisin sulfat dosis 80 mg secara IV Bolus yang dilakukan 1 jam sebelum pembedahan. Setelah injeksi gentamisin pada dua titik waktu (antara jam ke-4 sampai jam ke-8), sampel darah diambil sebanyak 2 ml dan setiap titik waktu dilakukan pengukuran sebanyak satu sampai dua kali.
- b. Dosis awal (D)
Dosis obat berasal dari pabrik pembuat obat. Setiap pasien disuntik gentamisin hanya sekali, sehingga notasi D menyatakan besarnya dosis awal yang diberikan kepada pasien ke- i .

3.3 Metodologi Penelitian

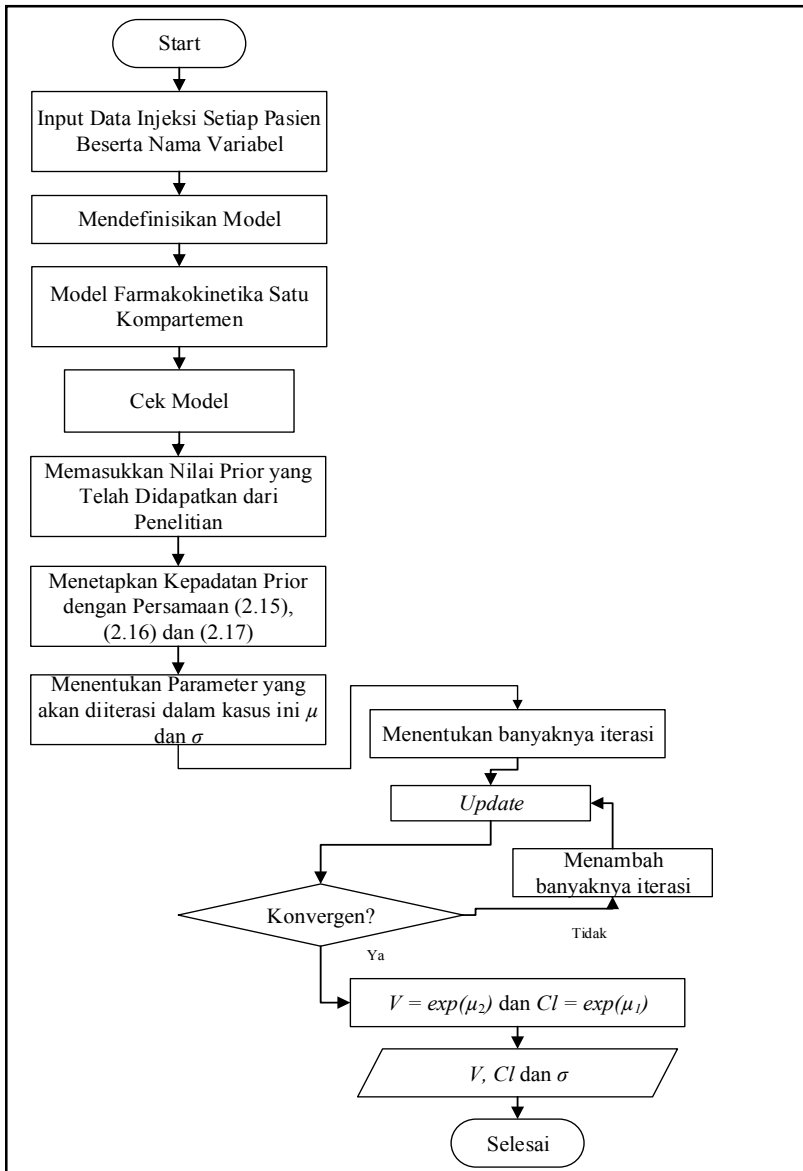
Langkah-langkah yang dilakukan dalam melakukan analisis data untuk melakukan pendosisan individu dengan menggunakan PK-BUGS yang merupakan *package* dari WinBUGS dan *software* MATLAB adalah sebagai berikut.

1. Memasukkan data konsentrasi gentamisin.
2. Mendeskripsikan faktor-faktor farmakokinetik.
3. Memodelkan data dengan farmakokinetika populasi satu kompartemen yaitu persamaan (2.6).
4. Mengestimasi parameter farmakokinetik V dan Cl dengan PKBUGS. Adapun langkah-langkah estimasi dengan PK-BUGS adalah sebagai berikut.
 - a. Memasukkan data individu ke- i .
 - b. Menentukan model farmakokinetika yaitu satu kompartemen dengan model residual yaitu normal.
 - c. Mengecek model (dalam hal ini akan dilakukan otomatis oleh PK-BUGS).

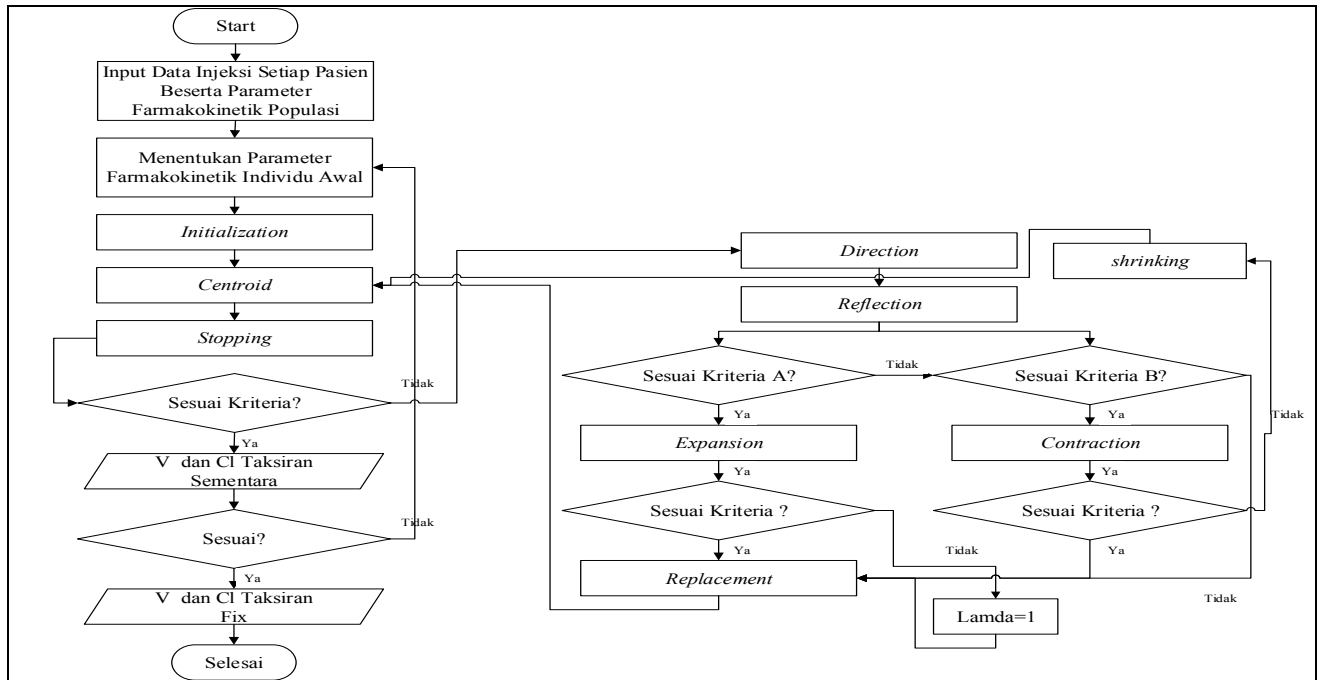
- d. Memasukkan nilai prior yaitu parameter farmakokinetik populasi yang telah didapat dari penelitian secara laboratorik (lampiran B) 13 pasien.
 - e. Menetapkan kepadatan prior dengan menggunakan persamaan (2.15), (2.16) dan (2.17).
 - f. Menentukan parameter yang akan diiterasi kemudian melakukan iterasi dengan cara meng-*update* hingga konvergen.
 - g. Langkah 4 dilakukan untuk semua individu, kemudian dihitung rata-rata dan standar deviasi parameter farmakokinetik yang telah didapatkan dari masing-masing individu. Rata-rata tersebut adalah nilai parameter farmakokinetik populasi.
5. Mengestimasi parameter farmakokinetik individu V dan Cl dengan model farmakokinetika individu satu kompartemen menggunakan MAP, dengan langkah-langkah sebagai berikut.
- a. Memasukkan data individu ke- i beserta nilai prior yang didapatkan dari estimasi parameter farmakokinetika populasi.
 - b. Menentukan taksiran parameter farmakokinetik individu awal.
 - c. Melakukan tahap iterasi menggunakan algoritma Nelder-Mead Simplex untuk mengoptimasi nilai MAP dengan persamaan (2.18).
 - d. Memeriksa kelayakan model (dilakukan hanya pada tahap validasi)
6. Menentukan interval dosis setiap pasien (13 pasien).
 Pada tahap validasi, data yang digunakan dalam pemodelan hanya sebanyak 9 data yang disebut sebagai data *in sample*.
 Langkah analisis yang telah dipaparkan diatas dapat digambarkan dalam bentuk diagram alir disajikan dalam Gambar 3.1, 3.2 dan 3.3.



Gambar 3.1 Diagram Alir Pendosisan Gentamisin



Gambar 3.2 Diagram Alir Pemodelan Farmakokinetika Populasi



Gambar 3.3 Diagram Alir Pemodelan Farmakokinetika Individu

BAB IV

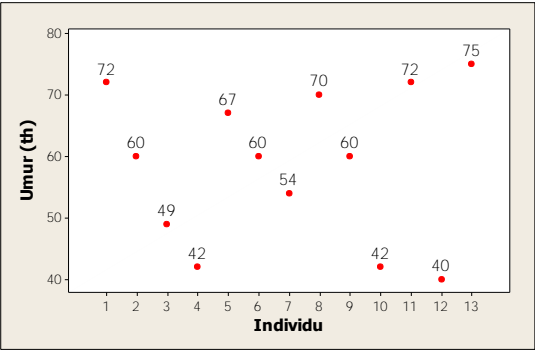
ANALISIS DAN PEMBAHASAN

Dalam bab ini, akan dijelaskan mengenai hasil analisis farmakokinetika data pasien bedah urologi yang menerima injeksi gentamisin. Hasil analisis data tersebut meliputi karakteristik pasien bedah urologi, pemodelan farmakokinetika populasi, pemodelan farmakokinetika individu, pemodelan terbaik dan pendosisan obat secara individu. Karakteristik pasien bedah urologi yang menerima injeksi gentamisin dianalisis berdasarkan faktor-faktor farmakokinetika. Dalam melakukan pemodelan farmakokinetika baik populasi maupun individu, estimasi tidak hanya dilakukan pada parameter V dan k saja akan tetapi juga terhadap parameter Cl meskipun yang akan masuk model hanya parameter V dan k saja. Hal itu dilakukan karena pada *software* PK-BUGS nilai awal yang digunakan adalah parameter V dan Cl , sedangkan k dicari dari nilai parameter V dan Cl . Selain itu, nilai Cl juga digunakan sebagai informasi mengenai volume serum yang telah dibersihkan di dalam darah. Analisis dan pembahasan mengenai proses pendosisan gentamisin terhadap pasien bedah urologi secara detail adalah sebagai berikut.

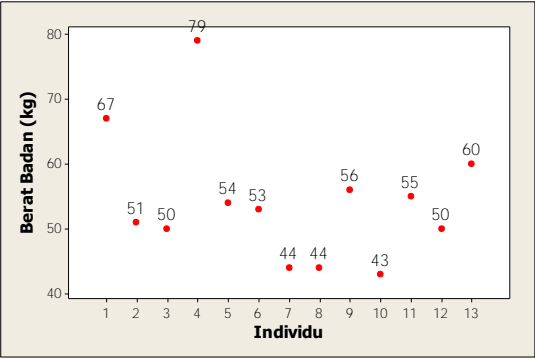
4.1 Karakteristik Pasien Bedah Urologi

Pergerakan obat di dalam tubuh dipengaruhi oleh berbagai faktor farmakokinetika. Faktor-faktor tersebut diantaranya umur, berat badan, tinggi badan, luas permukaan tubuh (LPT) dan klirens kreatin (CCr). Analisis statistika deskriptif yang mampu menginformasikan karakteristik pasien bedah urologi diproses sebelum melakukan pemodelan farmakokinetik terhadap pasien bedah urologi. Karakteristik pasien bedah urologi tersebut dapat dilihat pada Gambar 4.1.

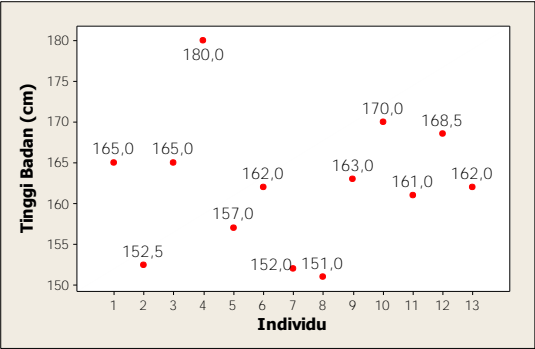
Gambar 4.1 menunjukkan bahwa pasien ke-13 merupakan pasien paling tua dibandingkan yang lain dengan usia 75 tahun, disusul pasien ke-1 dan ke-11 yang masing-masing berusia 72 ta-



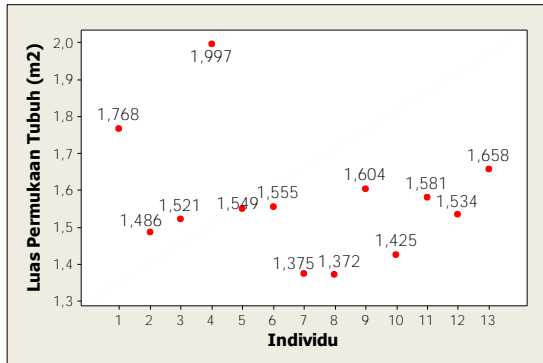
Gambar 4.1.a Karakteristik Pasien Bedah Urologi Berdasarkan Umur



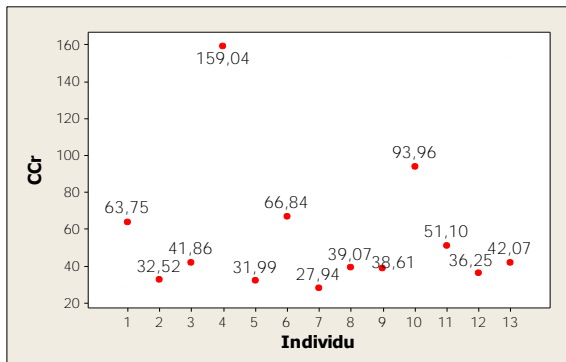
Gambar 4.1.b Karakteristik Pasien Bedah Urologi Berdasarkan Berat Badan



Gambar 4.1.c Karakteristik Pasien Bedah Urologi Berdasarkan Tinggi Badan



Gambar 4.1.d Karakteristik Pasien Bedah Urologi Berdasarkan LPT



Gambar 4.1.e Karakteristik Pasien Bedah Urologi Berdasarkan CCr

hun. Pasien yang paling muda adalah pasien ke-12 dengan usia 40 tahun, disusul oleh pasien ke-4 dan ke-10 dengan usia masing-masing pasien adalah 42 tahun. Selain tergolong muda, pasien ke-4 juga memiliki berat badan yang paling besar diantara pasien yang lain yaitu 79 kg. Pasien ke-4 juga memiliki tinggi badan, LPT, dan CCr yang paling tinggi dibandingkan pasien yang lain dengan tinggi badan sebesar 180 cm, LPT sebesar 1,997 m² dan CCr sebesar 159,04. Berat badan paling kecil dimiliki oleh pasien ke-10 dengan berat 43 kg, yang disusul oleh pasien ke-7 dan ke-8 yang masing-masing memiliki berat 44 kg. Pasien ke-10 tergolong usia muda dan mempunyai tinggi badan yang dapat dikategorikan

tinggi yaitu 170 cm, akan tetapi ukuran tubuh pasien ini tidak proposional karena hanya mempunyai berat badan 43 kg, sehingga pasien ini dapat dikatakan sangat kurus. Selain pasien ini tergolong sangat kurus, pasien ini memiliki konsentrasi CCr yang cukup tinggi yaitu 93,96. Pasien ke-8 dan ke-7 juga memiliki tinggi badan paling kecil yaitu secara berturut-turut sebesar 151 cm dan 152 cm. Begitu pula dengan LPT, pasien ke-7 dan ke-8 juga memiliki LPT yang paling kecil yaitu 1,372 m² untuk pasien ke-8 kemudian disusul oleh pasien ke-7 sebesar 1,375 m². Nilai CCr terkecil dimiliki oleh pasien ke-7 sebesar 27,94. Meskipun pasien ke-7 dan ke-8 memiliki beberapa karakteristik tubuh paling kecil diantara yang lain, namun karakteristik tubuh yang dimiliki kedua pasien ini tidak terpaut jauh dengan sebagian besar pasien. Hal tersebut berbeda dengan pasien ke-4 yang memiliki karakteristik tubuh yang sebagian besar jauh dibanding pasien lain.

4.2 Validasi Model Farmakokinetika dengan Pendekatan Bayesian

Validasi model farmakokinetika dilakukan untuk mengetahui kelayakan model yang didapatkan dengan pendekatan Bayesian dalam memprediksi konsentrasi gentamisin dalam darah. Data yang digunakan dalam tahap validasi ini sebanyak 13 data *in sample* dan 4 data *out sample*. Data *in sample* digunakan untuk memodelkan farmakokinetika individu sedangkan data *out sample* digunakan untuk validasi hasil prediksi yang diperoleh dari hasil pemodelan data *in sample*. Hasil dari tahap validasi adalah sebagai berikut.

4.2.1 Pemodelan Farmakokinetika Populasi Data *In Sample*

Informasi prior (V , Cl , dan k) sangat diperlukan dalam tahap pendosisan gentamisin secara individu. Informasi prior diperoleh dari proses tahapan penaksiran parameter farmakokinetik secara populasi. Selain informasi prior, dalam melakukan tahap pendosisan gentamisin secara individu juga diperlukan informasi mengenai variabilitas masing-masing parameter farmakokinetik

dan pola kesalahan laboratorik. Sama seperti hasil penaksiran parameter farmakokinetika populasi, variabilitas secara individu juga didapat dari tahapan pemodelan farmakokinetika populasi. Dengan menggunakan paket program *open source* farmakokinetika BUGS, akan didapatkan hasil taksiran parameter farmakokinetika secara individu seperti yang terlihat dalam Tabel 4.1 berikut.

Tabel 4.1 Hasil penaksiran parameter secara populasi data *in sample*

Individu ke	Iterasi	V (L)	Cl (L/jam)	k (jam ⁻¹)
1	100000	23,03466	3,95508	0,17170
2	56000	5,88260	1,97191	0,33521
3	73000	17,11577	4,06738	0,23764
4	80000	18,39355	2,77875	0,15107
5	107000	18,65287	0,93678	0,05022
6	57000	19,84595	2,76489	0,13932
8	65000	15,94268	1,88967	0,11853
9	75000	18,24699	2,90956	0,15945
Rata-rata		16,98115	2,62349	0,17196
Standar Deviasi		5,38386	1,13359	0,09142

Tabel 4.1 menunjukkan bahwa nilai-nilai parameter farmakokinetika yang diperoleh untuk masing-masing individu didapatkan dari banyaknya iterasi yang berbeda-beda tergantung dari kecepatan capaian konvergensi. Dari nilai-nilai parameter farmakokinetika tersebut didapatkan rata-rata untuk parameter V sebesar 16,98115 L; Cl sebesar 2,62349 L/jam dan k sebesar 0,171956 jam⁻¹. Rata-rata tersebut merupakan parameter farmakokinetika populasi atau informasi prior yang akan digunakan dalam proses individualisasi pendosisan obat. Dengan demikian, maka didapatkan model farmakokinetika populasi sebagai berikut:

$$y = \frac{D}{16,98115} e^{-0,17196 \cdot t}$$

Tabel 4.1 juga menunjukkan bahwa standar deviasi untuk parameter V sebesar 5,38386 L; Cl sebesar 1,133587 L/jam dan k sebesar 0,09142 jam⁻¹. Nilai standar deviasi tersebut juga akan berguna dalam proses penentuan konsentrasi prediksi tiap individu.

4.2.2 Pemodelan Farmakokinetika Individu Data *In Sample*

Pada pemodelan farmakokinetika secara populasi telah didapatkan informasi prior untuk parameter V baik rata-rata maupun standar deviasinya. Seperti dijelaskan dalam Bab II, dalam melakukan proses individualisasi tidak cukup hanya menggunakan informasi prior dan standar deviasi saja, akan tetapi perlu ditentukan juga pola kesalahan laboratorik. Pola kesalahan laboratorik untuk kasus pemberian serum gentamisin terhadap pasien bedah urologi pada data ini telah dilakukan oleh Prasetyo (2008) dimana hasil yang didapatkan adalah sebagai berikut:

$$\widehat{sd}(y_{ij}) = 0,035742 - 0,011443y_{ij} + 0,0020805y_{ij}^2.$$

Dengan demikian, dapat dilakukan pemodelan farmakokinetika individu untuk mengetahui nilai parameter farmakokinetik masing-masing individu. Hasil selanjutnya dapat dilakukan pendosisan secara individu.

Pertama kali yang harus dilakukan dalam melakukan pemodelan farmakokinetika individu adalah menentukan taksiran parameter farmakokinetika individu untuk masing-masing pasien. Hasil penaksiran parameter farmakokinetik individu disajikan dalam Tabel 4.2.

Tabel 4.2 Hasil penaksiran parameter secara individu data *in sample*

Individu ke	V (L)	Cl (L/jam)	k (jam ⁻¹)
10	33,0153	4,6816	0,1418
11	18,5794	3,8088	0,2050
12	20,2520	0,6967	0,0344
13	7,2090	2,1894	0,3037

Hasil penaksiran parameter farmakokinetika individu yang telah didapatkan selanjutnya digunakan untuk menghitung prediksi konsentrasi gentamisin pasien ke-10 sampai ke-13. Hasil prediksi dihitung menggunakan model farmakokinetika individu untuk masing-masing pasien. Model farmakokinetika individu untuk pasien ke-10 adalah:

$$y = \frac{D}{33,0153} e^{-0,1418t}.$$

Model farmakokinetika individu untuk pasien ke-11 adalah:

$$y = \frac{D}{18,5794} e^{-0,2050t}.$$

Model farmakokinetika individu untuk pasien ke-12 adalah:

$$y = \frac{D}{20,2520} e^{-0,0344t}.$$

Model farmakokinetika individu untuk pasien ke-13 adalah:

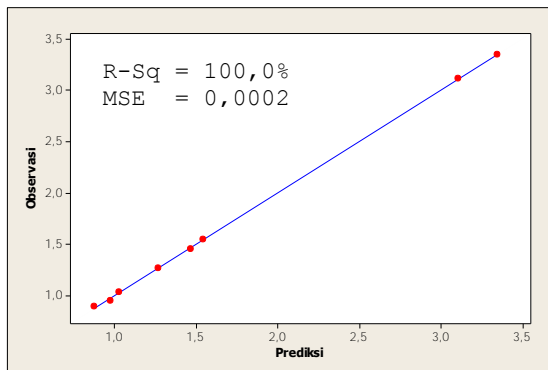
$$y = \frac{D}{7,2090} e^{-0,3037t}.$$

Dari model-model farmakokinetika individu yang didapatkan tersebut, diperoleh prediksi konsentrasi gentamisin pasien ke-10 sampai ke-13 seperti yang ditunjukkan Tabel 4.3.

Tabel 4.3 Prediksi konsentrasi gentamisin secara individu

Individu ke	Waktu (Jam)	Konsentrasi Prediksi (mg/L)	Konsentrasi Observasi (mg/L)
10	4,58	1,266	1,270
	7,17	0,877	0,895
11	5,00	1,545	1,545
	7,00	1,025	1,030
12	4,83	3,346	3,355
	7,00	3,105	3,115
13	6,67	1,464	1,455
	8,00	0,977	0,945

Tabel 4.3 menunjukkan hasil prediksi konsentrasi gentamisin individu ke-10 sampai ke-13 pada jam-jam tertentu tidak jauh berbeda dengan hasil observasi. Gambar 4.2 juga menunjukkan bahwa nilai *Mean Square Error* (MSE) sebesar 0,0002 dan nilai koefisien determinasi (r^2) sebesar 100% yang artinya variabilitas hasil pengamatan dapat dijelaskan oleh hasil prediksi dari model sebesar 100%. Dengan demikian, maka dapat dipastikan bahwa pemodelan Bayesian farmakokinetika individu sangat sesuai dan layak digunakan untuk melakukan pendosisan obat secara individu.



Gambar 4.2 Plot Pengamatan Terhadap Prediksi Konsentrasi Gentamisin

4.3 Pemodelan Farmakokinetika 13 Data

Tahap validasi telah membuktikan bahwa pemodelan Bayesian farmakokinetika individu layak untuk digunakan. Dengan demikian, tahapan pengaturan dosis obat dilakukan dengan pemodelan Bayesian farmakokinetika individu. Dalam tahap ini, data yang digunakan sebanyak 13 data. Hasil analisis pengaturan dosis obat dengan pemodelan Bayesian farmakokinetika individu adalah sebagai berikut.

4.3.1 Pemodelan Farmakokinetika Populasi 13 Data

Pemodelan farmakokinetika populasi seluruh individu dimulai dengan mencari nilai prior dengan cara menaksir

parameter farmakokinetika populasi menggunakan seluruh data (13 data). Sama seperti pada tahap validasi, dalam menaksir parameter farmakokinetika juga dilakukan dengan *software open source* farmakokinetika BUGS. Hasil penaksiran parameter populasi dapat dilihat pada Tabel 4.4.

Tabel 4.4 Hasil penaksiran parameter secara populasi

Individu ke	Iterasi	V (L)	Cl (L/jam)	k (jam ⁻¹)
1	100000	23,03466	3,95508	0,17170
2	56000	5,88261	1,97190	0,33521
3	73000	17,11577	4,06738	0,23764
4	80000	18,39355	2,77875	0,15107
5	107000	18,65287	0,93678	0,05022
6	57000	19,84595	2,76489	0,13932
8	65000	15,94268	1,88967	0,11853
9	75000	18,24699	2,90955	0,15945
10	103000	32,29783	3,81904	0,11824
11	75000	17,39182	0,47526	0,02733
12	81000	37,63747	3,89230	0,10342
13	55000	14,70224	2,94468	0,20029
Rata-rata		19,92870	2,70044	0,13551
Standar Deviasi		8,19039	1,18622	0,08221

Tabel 4.4 menunjukkan nilai-nilai parameter farmakokinetika populasi. Dari nilai-nilai parameter farmakokinetika populasi tersebut didapatkan rata-rata untuk parameter V sebesar 19,92870 L; Cl sebesar 2,70044 L/jam dan k sebesar 0,13551 jam⁻¹. Rata-rata tersebut merupakan parameter farmakokinetika populasi atau informasi prior yang akan digunakan dalam proses individualisasi pendosisan obat. Dengan demikian, maka didapatkan model farmakokinetika populasi sebagai berikut:

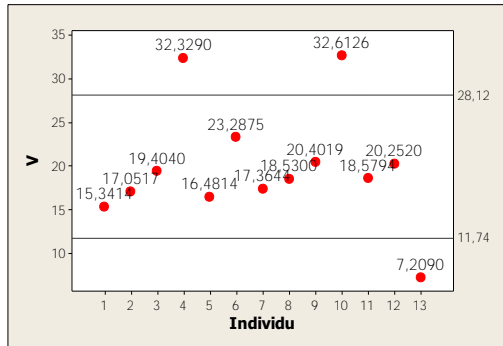
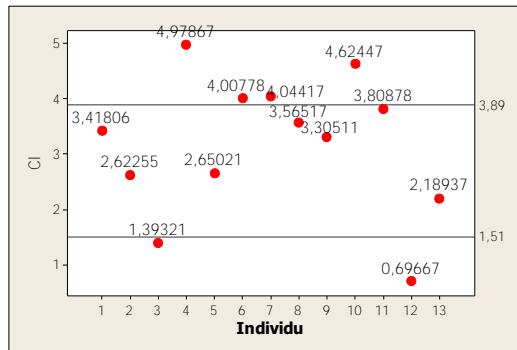
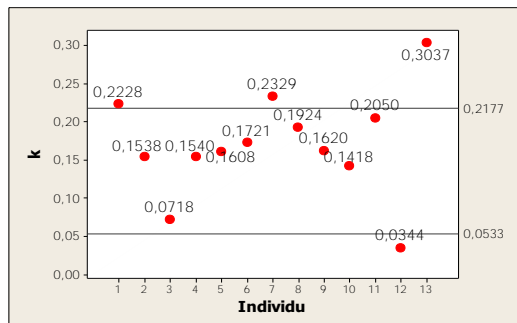
$$y = \frac{D}{19,92870} e^{-0,13551t}.$$

Selain dihitung rata-rata parameter farmakokinetika populasi, dihitung pula nilai standar deviasi untuk parameter V sebesar 8,19039 L; Cl sebesar 1,18622 (L/jam) dan k sebesar 0,08221 (jam⁻¹). Nilai standar deviasi tersebut juga akan berguna dalam proses individualisasi pengaturan dosis obat.

4.3.2 Pemodelan Farmakokinetika Individu 13 Data

Pada tahapan pemodelan farmakokinetika secara populasi telah didapatkan informasi prior untuk parameter V baik rata-rata maupun standar deviasinya. Informasi prior tersebut digunakan untuk melakukan pemodelan farmakokinetika individu seluruh pasien. Pola kesalahan laboratorik yang digunakan sama dengan pada tahap validasi. Hasil penaksiran parameter farmakokinetik individu disajikan dalam Gambar 4.3.

Gambar 4.3.a menunjukkan bahwa pasien ke-4, ke-10 dan ke-13 mempunyai \hat{V} berada diluar interval parameter populasi. Pasien ke-4 dan ke-13 mempunyai \hat{V} yang sangat tinggi yaitu secara berturut-turut sebesar 32,3290 L dan 32,6126 L, sedangkan pasien ke-13 mempunyai \hat{V} yang sangat kecil yaitu 7,2090 L. Dari segi nilai \hat{Cl} yang diperoleh pada Gambar 4.3.b, pasien ke-3, ke-4, ke-6, ke-7, ke-10 dan ke-12 mempunyai \hat{Cl} berada diluar interval parameter populasi. Selain mempunyai \hat{V} yang sangat tinggi, pasien ke-4 juga mempunyai \hat{Cl} yang sangat tinggi yaitu 4,97867 L/jam. Jika ditinjau dari segi karakteristik tubuh yang telah dipaparkan, pasien ke-4 mempunyai karakteristik tubuh yang jauh lebih tinggi dibandingkan pasien lain. Hal itu layak dicurigai sebagai salah satu faktor yang menyebabkan pasien ke-4 mempunyai parameter farmakokinetika \hat{V} dan \hat{Cl} tinggi. Pada Gambar 4.3.c, pasien ke-2, ke-7, ke-12 dan ke-13 mempunyai nilai \hat{k} berada di luar interval parameter populasi. Berdasarkan nilai taksiran parameter-parameter farmakokinetika tersebut, model farmakokinetika individu untuk

Gambar 4.3.a Parameter Farmakokinetika Individu \hat{V} Gambar 4.3.b Parameter Farmakokinetika Individu \hat{Cl} Gambar 4.3.c Parameter Farmakokinetika Individu \hat{k}

pasien ke-1 adalah:

$$y = \frac{D}{15,3414} e^{-0,222800t}.$$

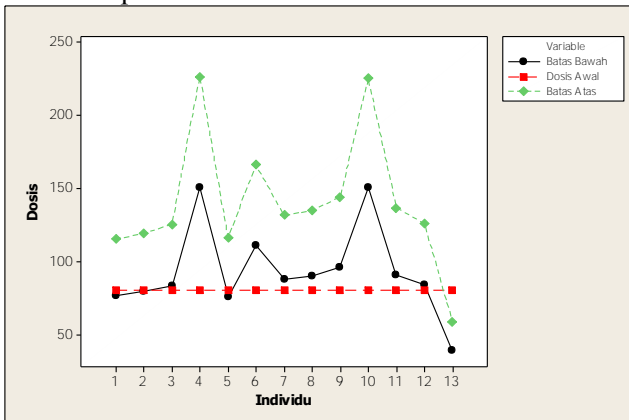
Model farmakokinetika individu untuk pasien ke-2 adalah:

$$y = \frac{D}{17,0517} e^{-0,1538t}.$$

Untuk pasien ke-3 sampai ke-13 dapat dimodelkan dengan cara yang sama seperti pasien ke-1 dan ke-2 akan tetapi berbeda pada nilai \hat{V} dan \hat{k} . Model farmakokinetika individu tersebut akan digunakan untuk menghitung besarnya taksiran konsentrasi gentamisin pada masing-masing pasien.

4.4 Pengaturan Dosis Obat Secara Individu

Tahap akhir dari pemodelan farmakokinetika individu adalah menentukan rentang dosis yang masih dapat ditolerir. Penentuan rentang dosis dapat dihitung dengan persamaan (2.7). Konsentrasi puncak yang digunakan dalam pendosisan ini adalah batas bawah sebesar 4 $\mu\text{g/ml}$ dan batas atas sebesar 6 $\mu\text{g/ml}$ dengan waktu puncak selama 1 jam. Rentang dosis yang didapatkan dapat direpresentasikan pada Gambar 4.4.



Gambar 4.4 Plot Hasil Pendosisan Individu

Gambar 4.4 menunjukkan bahwa tidak semua pasien akan sesuai jika diberikan dosis sebesar 80 mg (dosis gentamisin awal yang disuntikkan pada pasien bedah urologi). Dari 13 pasien yang diamati, hanya ada tiga pasien yang mendapatkan dosis sesuai dengan kondisi tubuh pasien. Pasien ke-4 seharusnya mendapatkan dosis yang lebih tinggi dibanding pasien lain. Hal ini dikarenakan karakteristik pasien ke-4 relatif muda dibanding pasien lain dan mempunyai berat badan, tinggi badan, LPT dan CCr yang tinggi dibanding pasien lain. Begitu pula dengan pasien ke-10 yang harus mendapatkan dosis yang lebih tinggi dibanding pasien lain yang memiliki rentang dosis individu lebih rendah. Pasien ke-13 seharusnya mendapatkan dosis yang jauh lebih kecil dibandingkan pasien lainnya. Hal itu mungkin disebabkan karena pasien ke-13 paling tua dibanding pasien yang lain dan dicurigai secara medis a-

Tabel 4.5 Perbandingan Hasil Pendosisan

No	Dosis		Dosis (Prasetyo, 2008)	
	Batas Bawah	Batas Atas	Batas Bawah	Batas Atas
1	76,68	115,02	76,85	115,27
2	79,54	119,31	79,69	119,54
3	83,39	125,08	82,45	123,67
4	150,84	226,27	147,38	221,06
5	75,68	116,14	78,02	117,03
6	110,65	165,97	110,14	165,22
7	87,67	131,51	87,86	131,8
8	89,84	134,76	89,58	134,38
9	95,96	143,94	94,59	141,88
10	150,32	225,47	149,55	224,33
11	91,00	136,50	92,89	139,33
12	83,85	125,77	83,47	125,21
13	39,07	58,61	40,28	60,42

da hal lain yang mempengaruhi proses pendosisan. Pasien ke-7 dan ke-8 mempunyai rentang pendosisan yang hampir sama. Hal itu dikarenakan kedua pasien tersebut mempunyai karakteristik tubuh yang hampir sama.

Pendosisan secara individu dengan data yang sama juga pernah dilakukan Prasetyo (2008), akan tetapi metode yang digunakan berbeda. Prasetyo (2008) menggunakan NPEM dalam melakukan pemodelan farmakokinetika secara populasi. Kelebihan metode yang digunakan dalam penelitian ini diantaranya, cocok digunakan untuk data yang terbatas, dapat digunakan dalam berbagai jenis informasi prior, dan dapat digunakan jika ada data *missing*. Perbandingan hasil pendosisan yang dilakukan dalam penelitian ini dengan yang dilakukan oleh Prasetyo (2008) dapat direpresentasikan pada Tabel 4.2. Pada Tabel 4.2 menunjukkan bahwa hasil pendosisan hampir sama.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

Bab ini akan membahas mengenai kesimpulan dari hasil analisis yang telah dilakukan untuk menjawab tujuan dalam penelitian ini dan saran yang berisi tentang harapan yang ingin dicapai untuk penelitian selanjutnya agar mendapatkan hasil yang lebih baik lagi. Kesimpulan dan saran dari penelitian ini adalah sebagai berikut.

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan analisis dan pembahasan yang telah dipaparkan, maka dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut.

1. Nilai taksiran parameter farmakokinetik populasi yang telah didapatkan adalah V sebesar 19,92870 L; Cl sebesar 2,70044 L/jam dan k sebesar 0,13551 jam⁻¹. Selain itu, dalam tahapan penaksiran parameter farmakokinetik secara populasi juga didapatkan nilai standar deviasi yang akan digunakan bersama-sama dengan taksiran parameter farmakokinetik dalam melakukan proses individualisasi obat.
2. Taksiran parameter farmakokinetik individu yang dihasilkan berbeda-beda untuk masing-masing pasien dan model telah sesuai dengan tingkat keakuratan sebesar 100%.
3. Rentang dosis yang harus diberikan pada masing-masing pasien seharusnya berbeda-beda sesuai kondisi tubuh pasien. Dalam hal ini pasien ke-4 dan ke-10 seharusnya mendapatkan dosis lebih tinggi daripada pasien lain, sedangkan pasien ke-13 seharusnya mendapatkan dosis lebih kecil dibanding pasien lain.

5.2 Saran

Saran yang diharapkan untuk penelitian selanjutnya adalah agar dilakukan pemodelan dengan menggunakan parameter farmakokinetik yang lain untuk dibandingkan dengan hasil dari analisis pada penelitian ini dengan menggunakan data dan metode

yang sama. Selain itu, perlu dilakukan pembuatan *software* pemodelan farmakokinetika untuk konsumsi orang indonesia, khususnya di bidang kedokteran dan farmasi. *Software* tersebut mengintegrasikan penaksiran parameter farmakokinetik populasi dan individu. Metode penaksiran parameter farmakokinetik populasi yang digunakan melibatkan metode parametrik dan nonparametrik.

DAFTAR PUSTAKA

- Bauer, L. A. (2008). *Applied Clinical Pharmacokinetics* (ke-2 ed.). New York: McGraw-Hill.
- Fink, D. (1997). A Compendium of Conjugate Priors. *Environmental Statistics Group*.
- Gelman, A. (2002). Prior Distribution. *Encyclopedia of Environmetrics*, 3, 1634-1637.
- Gunawan, I. (2009). *Penentuan Distribusi Prior Farmakokinetik dengan Menggunakan Algoritma NPAG pada Matlab, Tesis Magister*. Surabaya: ITS Press.
- Leary, R., Jelliffe, R., Schumitzky, & Van Guilder, M. (2001). An Adaptive Grid Non-Parametric Approach to Pharmacokinetic and Dynamic (PK/PD) Population Models. *Technical Area: Pharmacoinformatics, Decision Support System in Medicine*.
- Murphy, K. P. (2007). Conjugate Bayesian analysis of the Gaussian distribution. *Science Journal*.
- Osch, P. v. (2013). *A Bayesian population pharmacokinetic, Master Thesis*. Rotterdam: Erasmus University Rotterdam.
- Prasetyo, D. D. (2008). *Pemodelan Farmakokinetika Populasi Dan Individu Menggunakan Algoritma Em-Nonparametrik Dan Analisis Bayesian; Thesis Magister*. Surabaya: Institut Teknologi Sepuluh Nopember.
- Prémaud, A., Meur, Y., Debord, J., & Szelag. (2005). Maximum A Posteriori Bayesian Estimation of Mycophenolic Acid Pharmacokinetics in Renal Transplant Recipients at Different Postgrafting Periods. *Therapeutic Drug Monitoring*, 27(3), 354-361.
- Shargel, L., Wu-Pong, S., & Yu, A. (2012). *Biofarmasetika & Farmakokinetika Terapan (Diterjemahkan oleh: Fasich dan Suprapti)* (ke-5 ed.). Surabaya: Airlangga university press.

- Suprapti, B. (1997). *Farmakokinetika Populasi dari Gentamisin: Studi Pada Pasien Bedah Urologi, Tesis Magister*. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Suprapti, B. (2009). *Pemodelan Farmakokinetika Populasi Amikasin untuk Regimentasi Dosis Individual Studi pada Pasien Bedah Orthopaedi-Traumatologi, Disertasi*. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Vermes, A., Mathot, R. A., Dankert, J., van der Sijs, H., & Henk, J. (2000). Population Pharmacokinetics of Flucytosine: Comparison and Validation of Three Models Using STS, NPEM, and NONMEM. *Therapeutic Drug Monitoring*, 22(6), 676-687.

LAMPIRAN

Lampiran A. Data Fisik Pasien Bedah Urologi

No	Nama	Jenis Kelamin	Umur (th)	Berat Badan (kg)	Tinggi Badan (cm)	Luas Permukaan Tubuh (m ²)	Faal Ginjal			Faal Hati	
							BUN (mg/dl)	SCR (mg/dl)	CCr	SGOT mU/ml	SGPT mU/ml
1	SUD	L	72	67	165	1,768	53	1	63,75	75	51
2	HAR	L	60	51	152,5	1,486	34,1	2	32,52	-	-
3	SOE	L	49	50	165	1,521	54,7	1,7	41,86	7	7
4	SUM	L	42	79	180	1,997	78,5	0,6	159,04	30	61
5	ISM	L	67	54	157	1,549	55,8	1,9	31,99	20	20
6	AHM	L	60	53	162	1,555	55,7	1	66,84	73	45
7	ROC	L	54	44	152	1,375	24	2,3	27,94	5	12
8	DJU	L	70	44	151	1,372	23,2	1,4	39,07	-	-
9	MUL	L	60	56	163	1,604	73,1	1,73	38,61	48	50
10	URI	L	42	43	170	1,425	45,4	0,77	93,96	254	137
11	SOE	L	72	55	161	1,581	-	1,14	51,1	-	-
12	SUW	L	40	50	168,5	1,534	38,9	2,1	36,25	-	-
13	ADI	L	75	60	162	1,658	26,4	1,37	42,07	9	15

(Suprpti B. , 1997)

Lampiran B. Dosis dan Konsentrasi Terapi Gentamisin pada Pasien Bedah Urologi

No	Nama	Dosis yang Diberikan (mg)	Dosis/BB (mg/kg)	Waktu Pengambilan Sampel*							
				Sampel I				Sampel II			
				Jam	Konsentrasi** (µg/ml)		Rata-rata (µg/ml)	Jam	Konsentrasi** (µg/ml)		Rata-rata (µg/ml)
1	SUD	80	1,19	5,00	1,70	1,72	1,710	7,75	0,92	0,92	0,920
2	HAR	80	1,57	4,33	2,34	2,48	2,410	7,00	1,61	1,59	1,600
3	SOF	80	1,60	5,75	2,71	2,73	2,720	7,75	2,34	2,35	2,345
4	SUM	80	1,01	5,97	0,95	0,99	0,970	7,80	0,78	0,78	0,765
5	ISM	80	1,48	4,75	2,25	2,28	2,265	7,83	1,38	1,38	1,390
6	AHM	80	1,51	5,83	1,25	1,26	1,255	8,00	0,86	0,86	0,865
7	ROC	80	1,82	4,00	1,82	1,81	1,815	6,92	0,91	0,91	0,915
8	DJU	80	1,82	4,00	2,02	1,98	2,000	6,92	1,15	1,15	1,135
9	MUL	80	1,43	4,17	2,04	1,95	1,995	7,00	1,20	1,20	1,245
10	URI	80	1,86	4,58	1,30	1,24	1,270	7,17	0,91	0,91	0,895
11	SOE	80	1,45	5,00	1,61	1,48	1,545	7,00	1,00	1,00	1,030
12	SUW	80	1,60	4,83	3,38	3,33	3,355	7,00	3,09	3,09	3,115
13	ADI	80	1,33	6,67	1,46	1,45	1,455	8,00	0,94	0,94	0,945

* Waktu pengambilan sampel dihitung dari saat injeksi bolus gentamisin diberikan

**Pengamatan konsentrasi dilakukan pengulangan dua kali

(Suprapti B. , 1997)

Individu ke	Informasi Prior	
	V_0	Cl_0
1	23	4
2	6	2
3	17	4
4	18	3
5	19	1
6	20	3
8	16	2
9	18	3
10	33	4
11	20	0,5
12	37	4
13	15	3

* Informasi prior yang dimiliki oleh masing-masing individu (Gunawan, 2009)

Lampiran C. Kode PK-BUGS (Contoh Individu ke-2)

```

model {
  for (i in 1:n.ind) {
    for (j in off.data[i]:(off.data[i + 1] - 1)) {
      data[j] ~ dnorm(model[j], tau)
      model[j] <- pk.model(1, theta[i, 1:p], time[j],
hist[off.hist[i]:(off.hist[i + 1] - 1), 1:n.col], pos[j])
    }
    theta[i, 1:p] ~ dmnorm(theta.mean[i, 1:p], omega.inv[1:p, 1:p])
    theta.mean[i, 1] <- mu[1]
    theta.mean[i, 2] <- mu[2]
  }
  tau ~ dgamma(tau.a, tau.b)
  sigma <- 1 / sqrt(tau)
  mu[1:q] ~ dmnorm(mu.prior.mean[1:q], mu.prior.precision[1:q, 1:q])
  omega.inv[1:p, 1:p] ~ dwish(omega.inv.matrix[1:p, 1:p], omega.inv.dof)
  for (i in 1:p) {
    for (j in 1:p) {
      omega[i, j] <- inverse(omega.inv[1:p, 1:p], i, j)
    }
  }
}

list(
  n.ind = 1, n.col = 12,
  p = 2, q = 2,

```

```
hist = structure(
  .Data = c(
    0.0,      0.0,      0.0,      0.0,      1.57,      0.0,      0.0,      NA,
              NA,      NA,      NA,      NA),
  .Dim = c(1, 12)),
```

```
data = c(
  1.6),
```

```
off.hist = c(
  1,      2),
```

```
off.data = c(
  1,      2),
```

```
time = c(
  2.67),
```

```
pos = c(
  0.0),
```

```
tau.a = 0.001, tau.b = 0.001,
mu.prior.mean = c(
  0.6931471806,      1.791759469),
mu.prior.precision = structure(
  .Data = c(
    0.9,      0.0,
    0.0,      0.9),
  .Dim = c(2, 2)),
omega.inv.matrix = structure(
  .Data = c(
    0.01993368662,      0.0,
    0.0,      0.01993368662),
  .Dim = c(2, 2)),
omega.inv.dof = 2.0
)
```

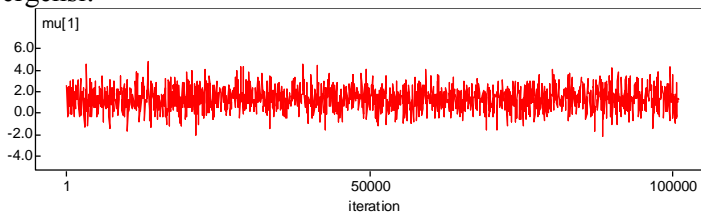
```
list(
  theta = structure(
    .Data = c(
      0.6931471806,      1.791759469),
    .Dim = c(1, 2)),
  tau = 1.0,
  mu = c(
    0.6931471806,      1.791759469),
  omega.inv = structure(
    .Data = c(
      100.3326699,      0.0,
```

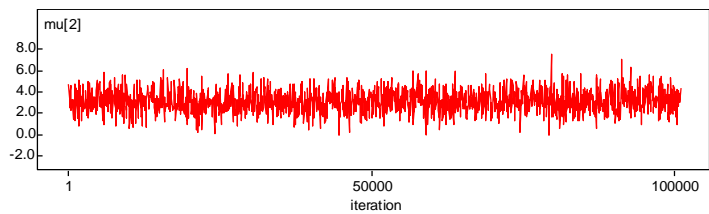
0.0, 100.3326699),
 .Dim = c(2, 2))
)

Lampiran D. Output PK-BUGS

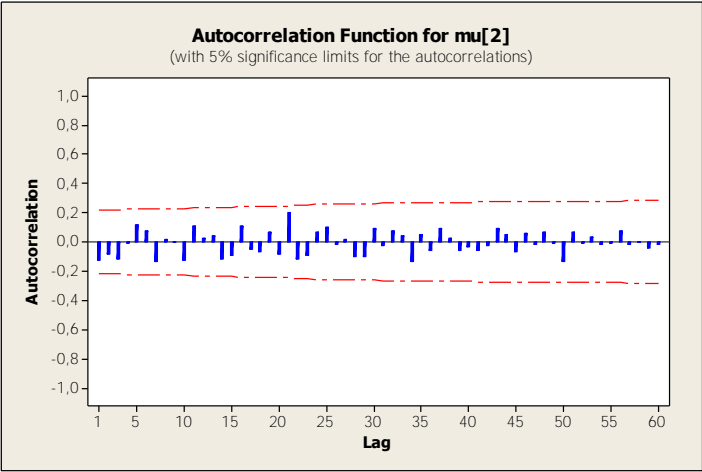
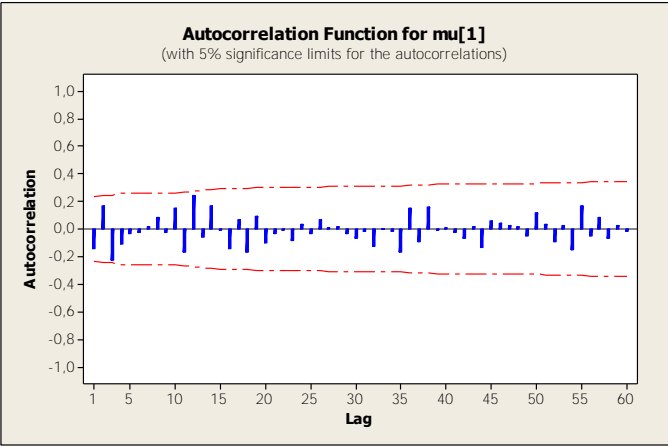
Individu ke	Iterasi	μ_2	μ_1
1	100000	3,137	1,375
2	56000	1,772	0,679
3	73000	2,840	1,403
4	80000	2,912	1,022
5	107000	2,926	-0,065
6	57000	2,988	1,017
7	65000	2,769	0,636
8	75000	2,904	1,068
9	103000	3,475	1,340
10	75000	2,856	-0,744
11	81000	3,628	1,359
12	55000	2,688	1,080

Individu 1: Konvergensi:

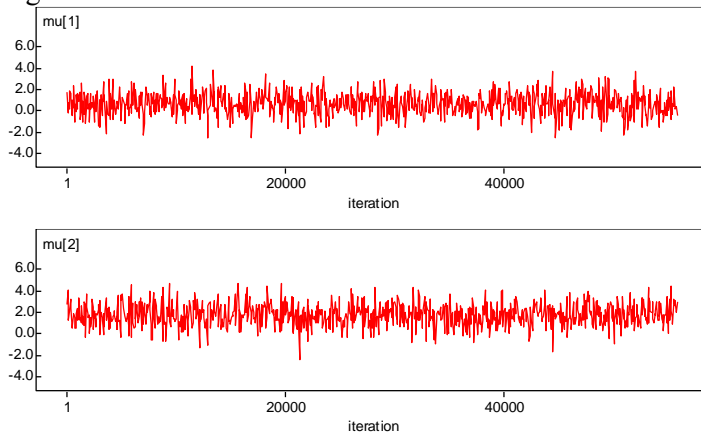




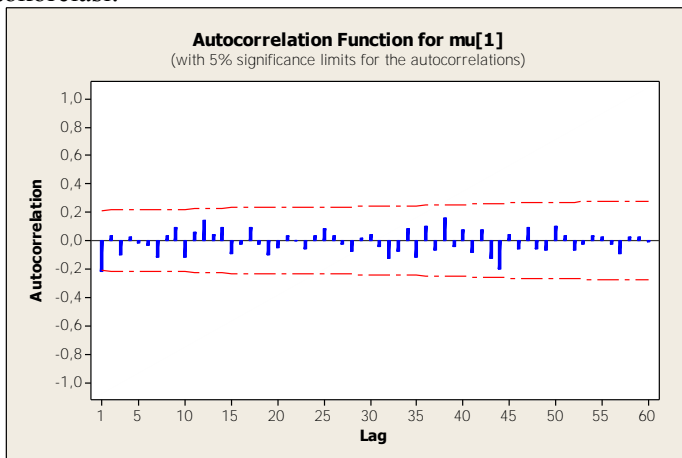
Autokorelasi:

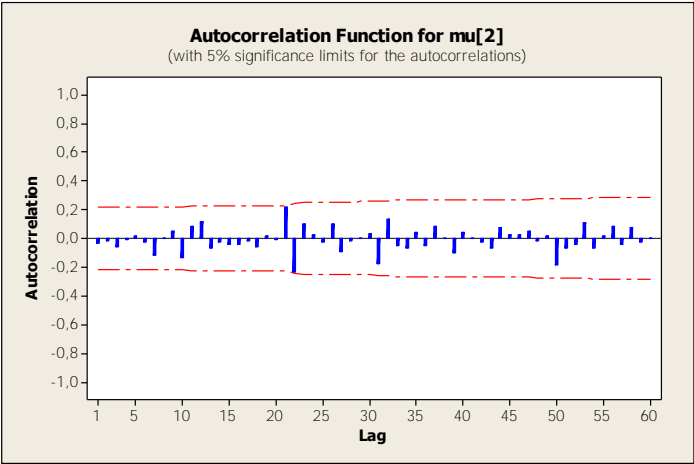


Individu 2: Konvergensi:

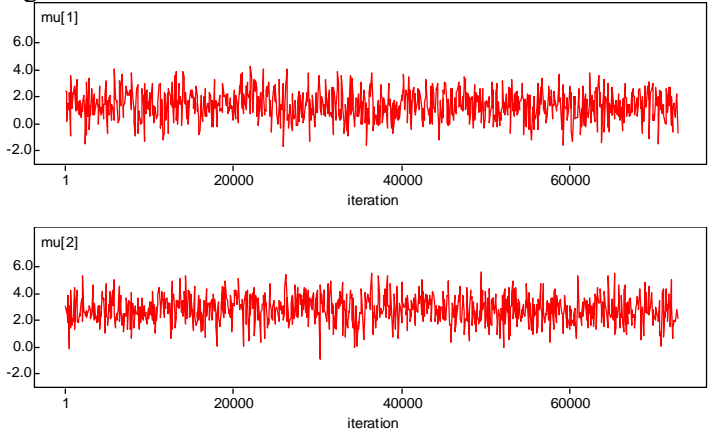


Autokorelasi:

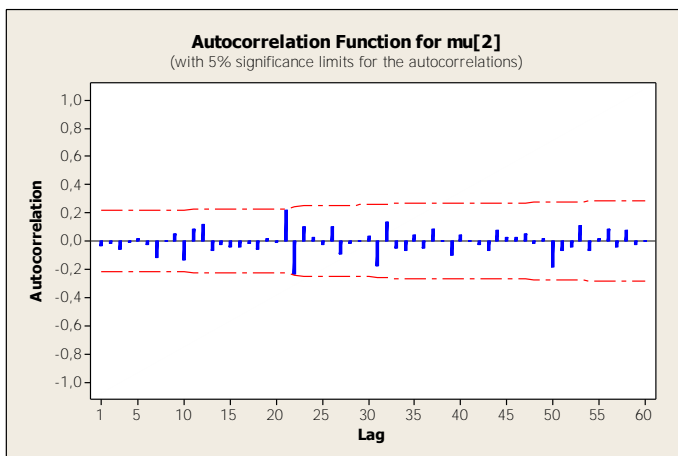
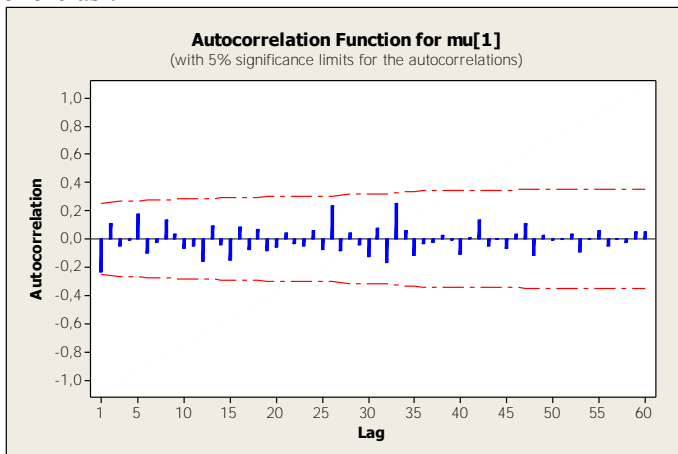




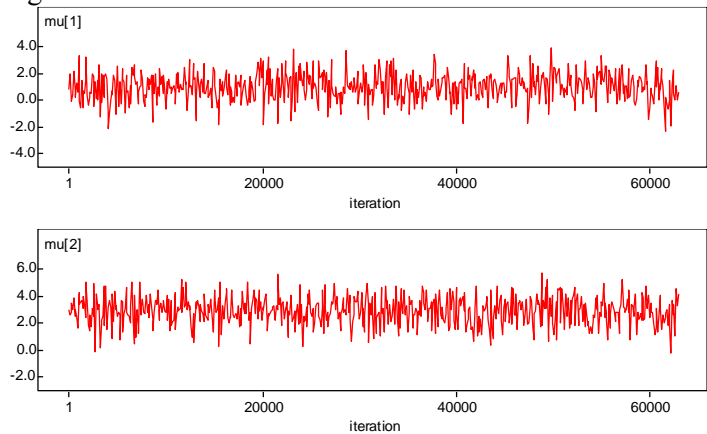
Individu 3:
Konvergenz:



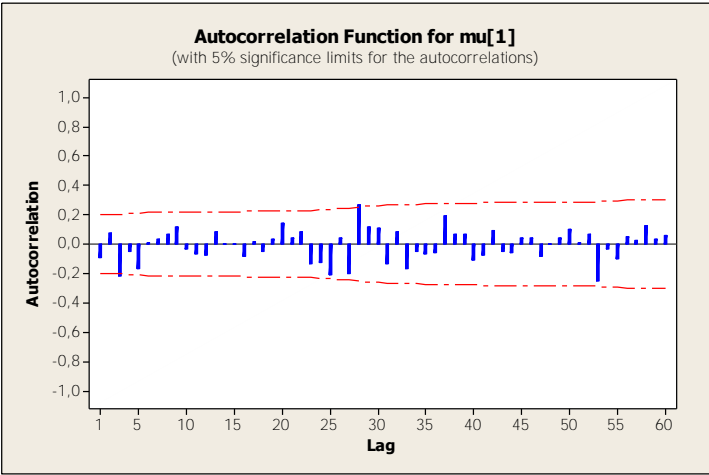
Autokorelasi:

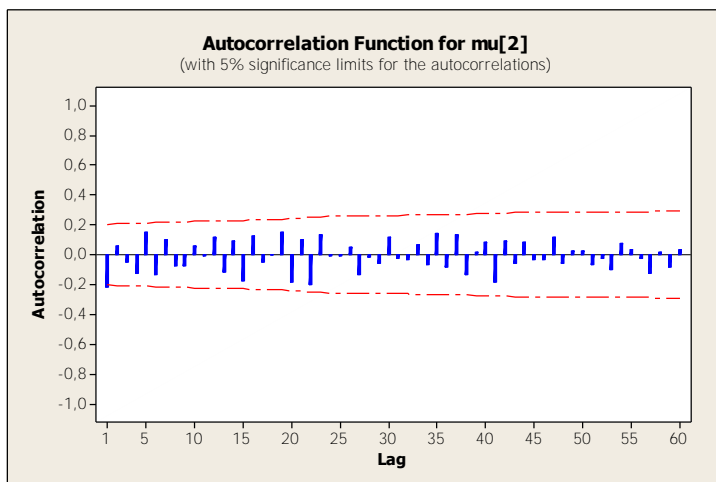


Individu 4:
Konvergensi:

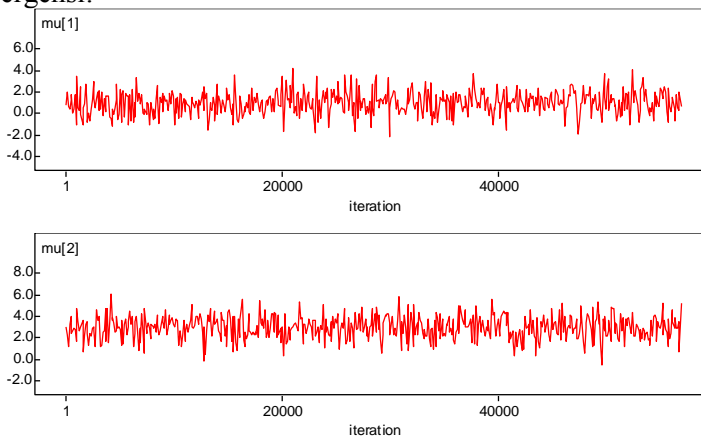


Autokorelasi:

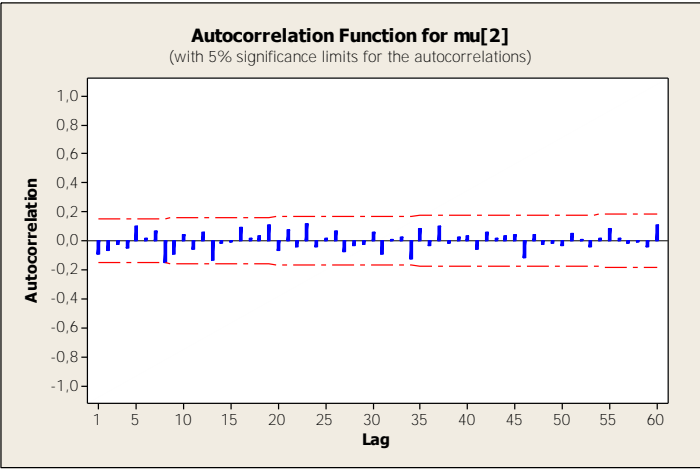
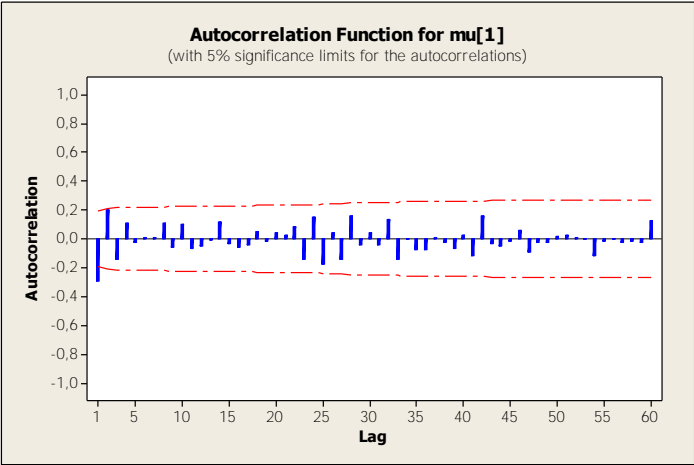




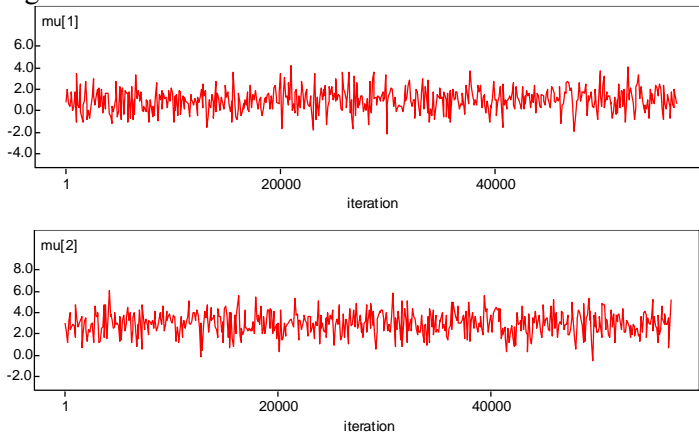
Individu 5: Konvergenzi:



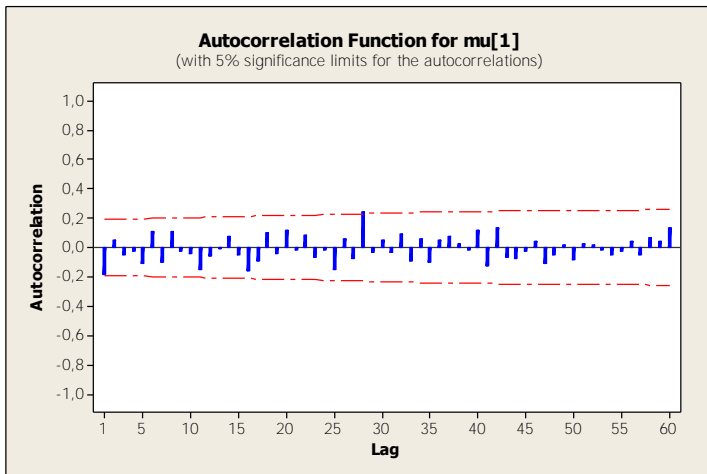
Autokorelasi:

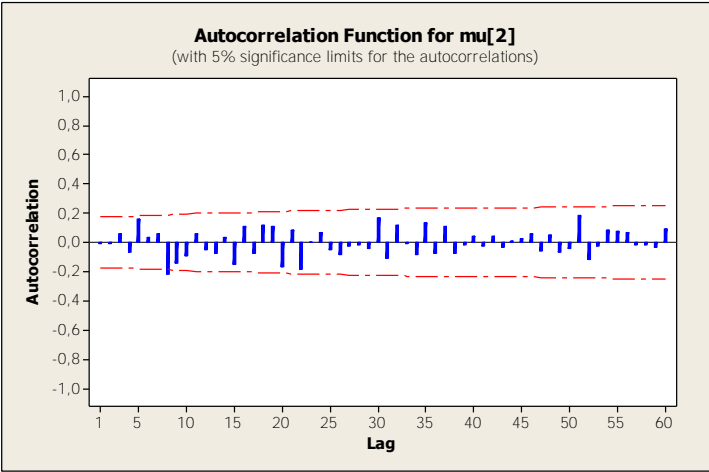


Individu 6: Konvergensi:

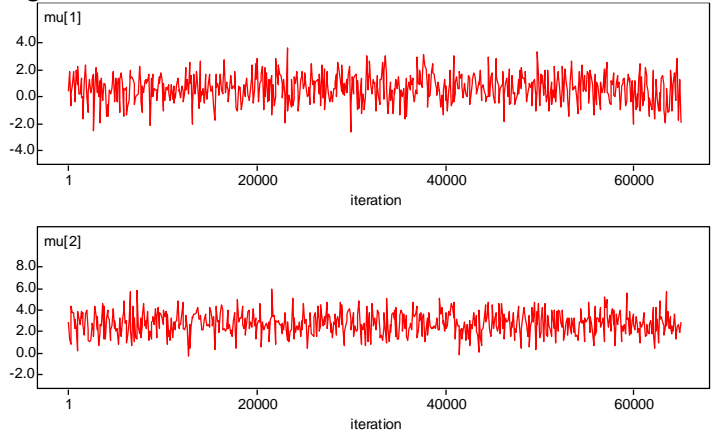


Autokorelasi:

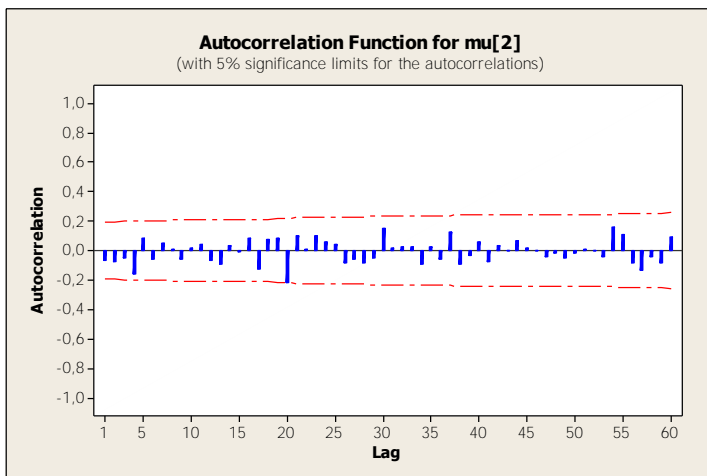
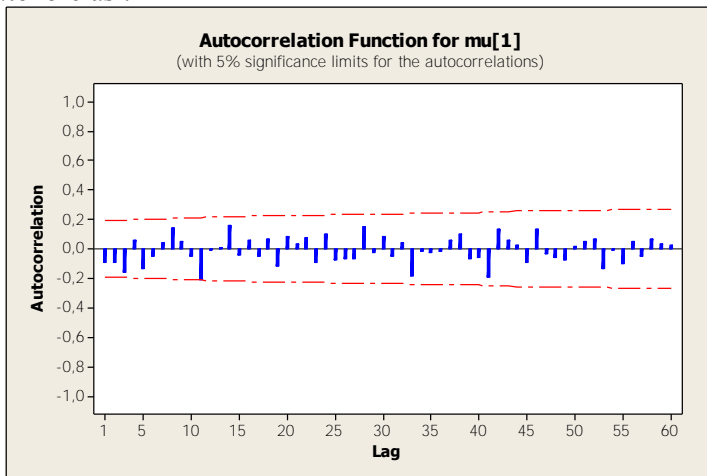




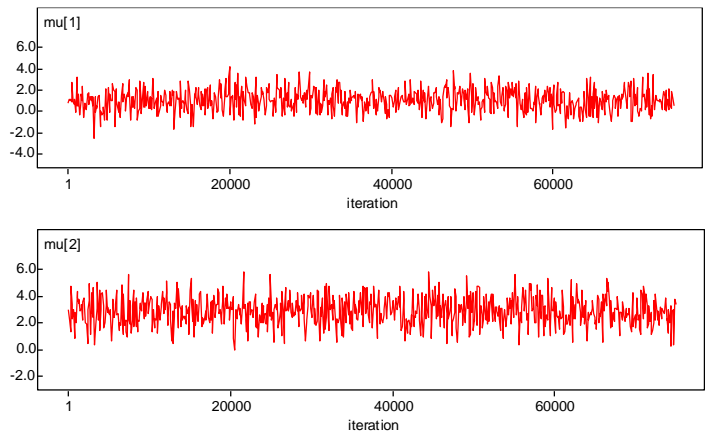
Individu 8:
Konvergenzi:



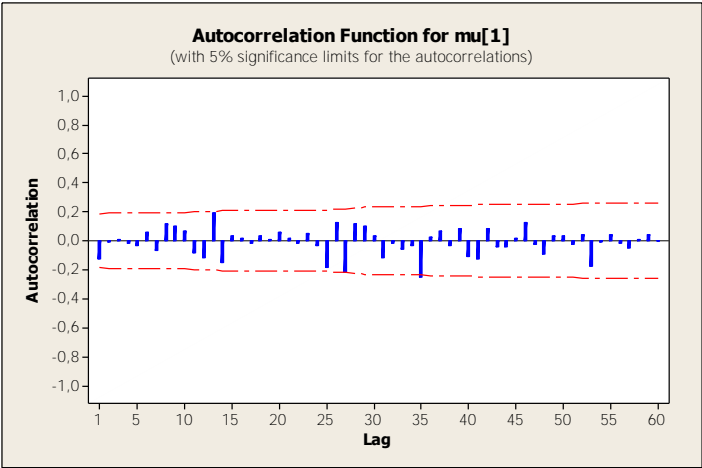
Autokorelasi:

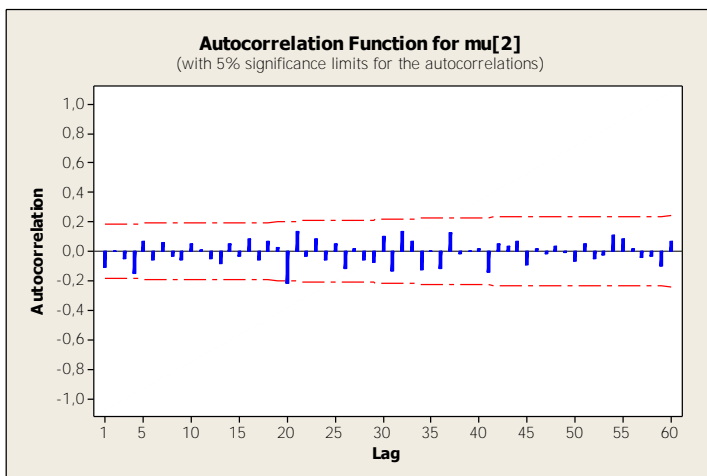


Individu 9:
Konvergensi:

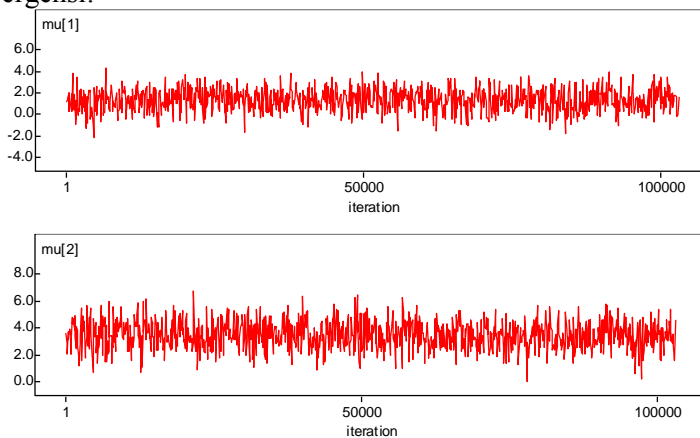


Autokorelasi:

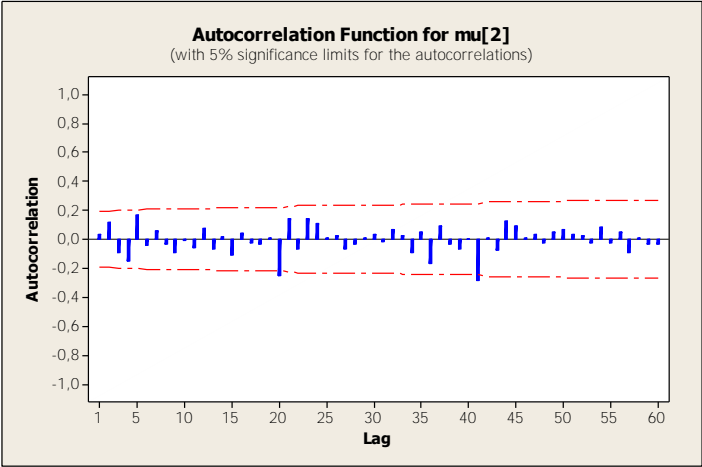
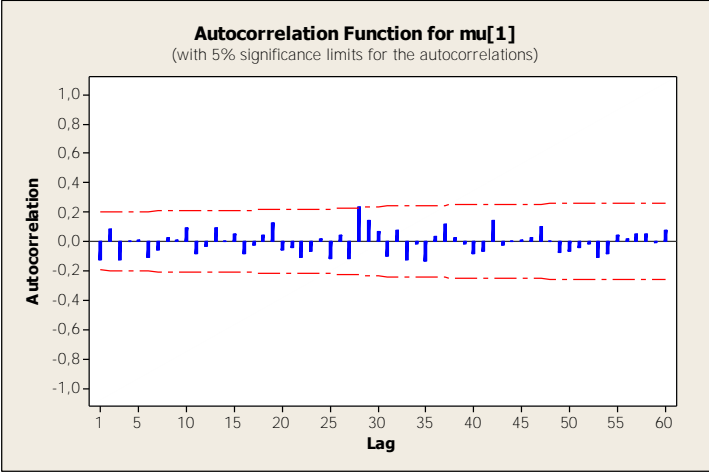




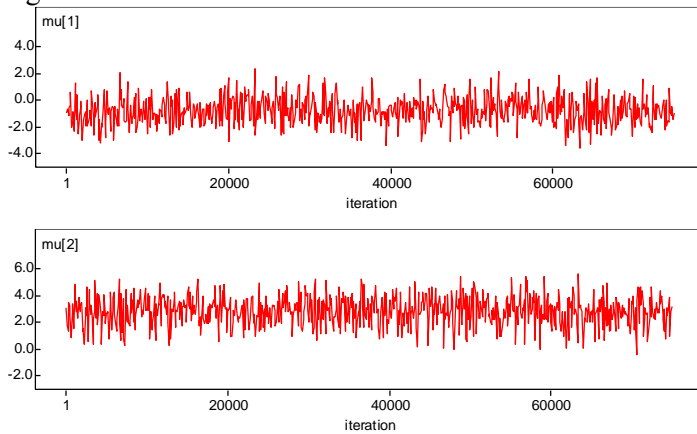
Individu 10: Konvergenzi:



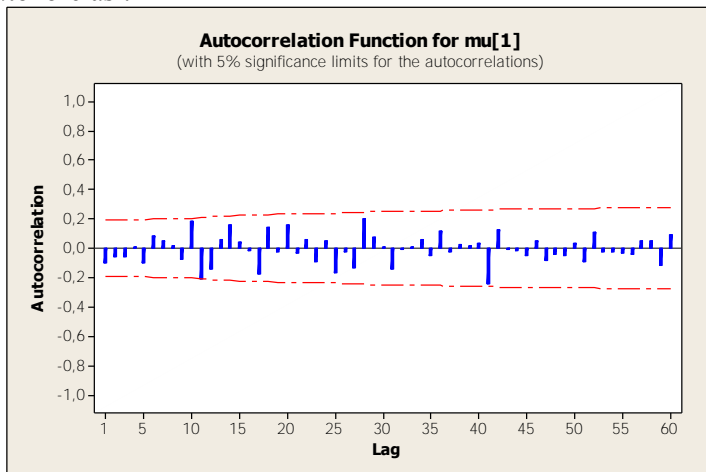
Autokorelasi:

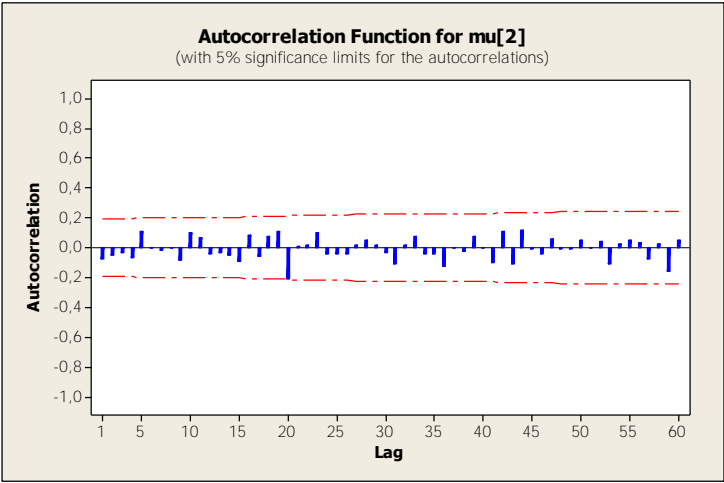


Individu 11: Konvergensi:

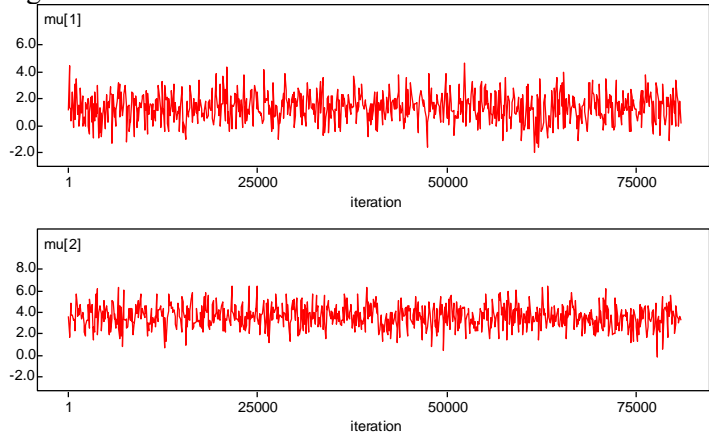


Autokorelasi:

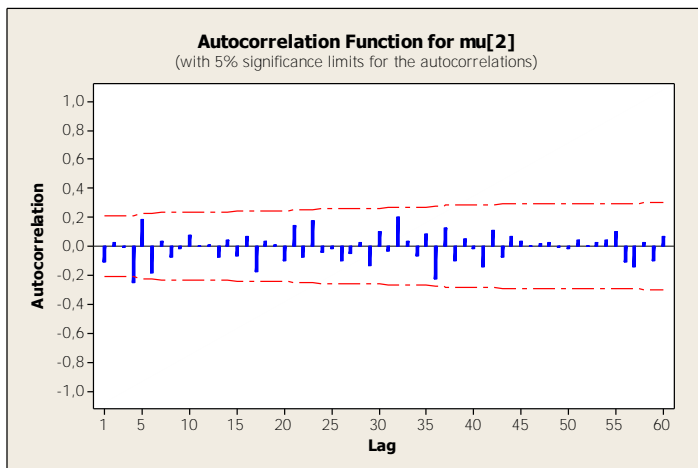
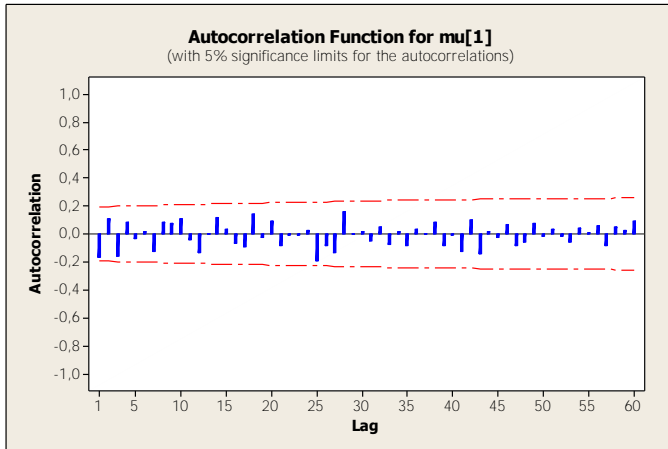




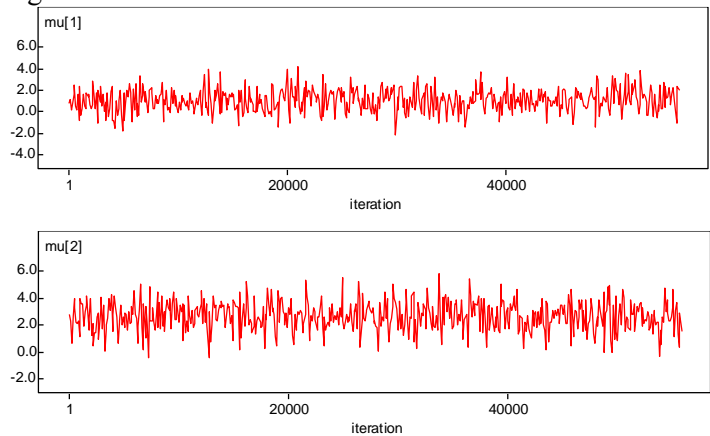
Individu 12:
Konvergenzi:



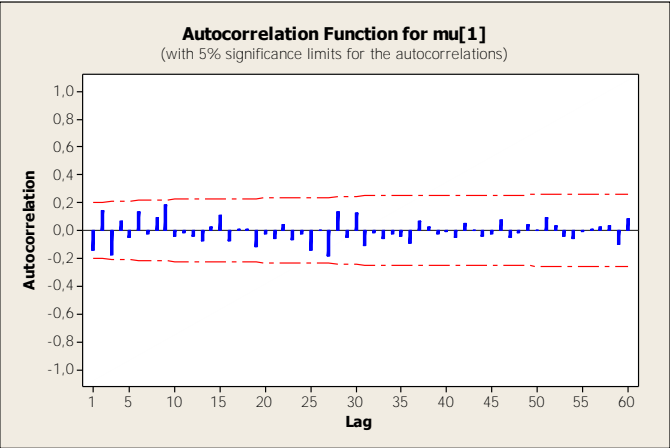
Autokorelasi:

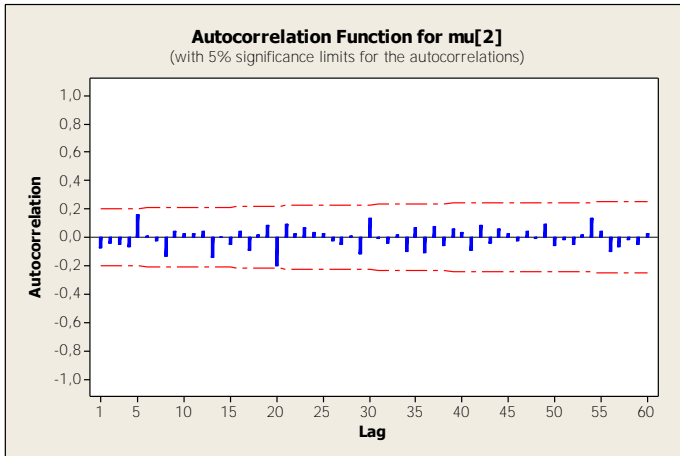


Individu 13:
Konvergensi:



Autokorelasi:





Lampiran E. Kode MAP dengan MATLAB

```

Vinitial=18.0502;
Kinitial=0.07;
ykonsentrasi(1)=2.720;
ykonsentrasi(2)=2.345;
t(1)=5.75;
t(2)=7.75;
b0=0.035742;
b1=-0.011443;
b2=0.0020805;
Vpop=19.93;
Kpop=0.14;
sdt1=8.19039;
sdt2=0.08221;
KonsentrasiPck=6;
WaktuPck=1;
x0=[Vinitial,Kinitial];
x=x0;
n=prod(size(x));
BanyakVariabel=n;
tolx=1e-4;
tolf=1e-4;
maxfun=200*BanyakVariabel;
maxiter=200*BanyakVariabel;
rho=1; chi=2;
psi=0.5; sigma=0.5;

```

```

onesn=ones(1,n);
two2np1=2:(n+1);
one2n=1:n;
xin=x(:);
v=zeros(n,n+1);
v=xin;
fv=zeros(n,n+1);
x(:)=xin;
V=x(1);
K=x(2);
U=length(ykonsentrasi);
A=0;
B=0;
for u=1:U
    yhat(u)=(80/V)*exp(-(K)*t(u));

    sdy(u)=b0+b1*ykonsentrasi(u)+b2*ykonsentrasi(u)*ykonse
ntrasi(u);
    sd2y(u)=sdy(u)*sdy(u);
    A=A+((ykonsentrasi(u)-(yhat(u)))^2/sd2y(u));
end
B=B+((Vpop-V)^2/(sdt1*sdt1))+((Kpop-K)^2/(sdt2*sdt2));
MAP=A+B;
fv=MAP;
usual_delta=0.05;
zero_term_delta=0.00025;
for j=1:n
    y=xin;
    if y(j)~=0
        y(j)=(1+usual_delta)*y(j);
    else
        y(j)=zero_term_delta;
    end
    v(:,j+1)=y;
    x(:)=y;
    V=x(1);K=x(2);
    A=0;
    B=0;
    for u=1:U
        yhat(u)=(80/V)*exp(-(K)*t(u));

        sdy(u)=b0+b1*ykonsentrasi(u)+b2*ykonsentrasi(u)*ykonse
ntrasi(u);
        sd2y(u)=sdy(u)*sdy(u);

```

```

        A=A+((ykonsentrasi(u)-(yhat(u)))^2/sd2y(u));
    end
    B=B+((Vpop-V)^2/(sdt1*sdt1))+((Kpop-
K)^2/(sdt2*sdt2));
    MAP=A+B;
    f=MAP;
    fv(1,j+1)=f
end
[fv,j]=sort(fv);
v=v(:,j);
itercount=0;
how='initial';
func_evals=n+1;
exitflag=1;
ekspansi=0;
refleksi=0;
outkontraksi=0;
inkontraksi=0;
srinking=0;
h=waitbar(0,'Proses...');
while func_evals < maxfun & itercount < maxiter
    if max(max(abs(v(:,two2np1)-v(:,onesn)))) <= tolx
    & ...
        max(abs(fv(1)-fv(two2np1))) <= tolf
        break
    end
    xbar=sum(v(:,one2n),2)/n;
    xr=(1+rho)*xbar-rho*v(:,end);
    x(:)=xr;
    V=x(1);K=x(2);
    A=0;
    B=0;
    for u=1:U
        yhat(u)=(80/V)*exp(-(K)*t(u));

sdy(u)=b0+b1*ykonsentrasi(u)+b2*ykonsentrasi(u)*ykonse
ntrasi(u);
        sd2y(u)=sdy(u)*sdy(u);
        A=A+((ykonsentrasi(u)-(yhat(u)))^2/sd2y(u));
    end
    B=B+((Vpop-V)^2/(sdt1*sdt1))+((Kpop-
K)^2/(sdt2*sdt2));
    MAP=A+B;
    fxr=MAP;

```

```

func_evals=func_evals + 1;
if fxr < fv(:,1)
    xe=(1+rho*chi)*xbar-rho*chi*v(:,end);
    x=xe;
    V=x(1);K=x(2);
    A=0;
    B=0;
    for u=1:U
        yhat(u)=(80/V)*exp(-(K)*t(u));

sdy(u)=b0+b1*ykonsentrasi(u)+b2*ykonsentrasi(u)*ykonse
ntrasi(u);
        sd2y(u)=sdy(u)*sdy(u);
        A=A+(ykonsentrasi(u)-
(yhat(u)))^2/sd2y(u));
    end
    B=B+((Vpop-V)^2/(sdt1*sdt1))+((Kpop-
K)^2/(sdt2*sdt2));
    MAP=A+B;
    fxe=MAP;
    func_evals=func_evals + 1;
    if fxe < fxr
        v(:,end)=xe;
        fv(:,end)=fxe;
        ekspansi=ekspansi+1;
    else
        v(:,end)=xr;
        fv(:,end)=fxr;
        refleksi=refleksi+1;
    end
else
    if fxr < fv(:,n)
        v(:,end)=xr;
        fv(:,end)=fxr;
        refleksi=refleksi+1;
    else
        if fxr < fv(:,end)
            xc=(1+psi*rho)*xbar-psi*rho*v(:,end);
            x(:,end)=xc;
            A=0;
            B=0;
            for u=1:U
                yhat(u)=(80/V)*exp(-(K)*t(u));

```



```

        end
    end
    if strcmp(how, 'shrink')
        for j=two2np1
            v(:,j)=v(:,1)+sigma*(v(:,j)-
v(:,1));

            x(:)=v(:,j);
            A=0;
            B=0;
            for u=1:U
                yhat(u)=(80/V)*exp(-(K)*t(u));

sdy(u)=b0+b1*ykonsentrasi(u)+b2*ykonsentrasi(u)*ykonse
ntrasi(u);

                sd2y(u)=sdy(u)*sdy(u);
                A=A+((ykonsentrasi(u)-
(yhat(u)))^2/sd2y(u));
            end
            B=B+((Vpop-V)^2/(sdt1*sdt1))+((Kpop-
K)^2/(sdt2*sdt2));
            MAP=A+B;
            fv(:,j)=MAP;
        end
        func_evals=func_evals + n;
    end
end
end
[fv,j]=sort(fv);
v=v(:,j);
itercount=itercount+1;
waitbar(itercount/150)
end
waitbar(itercount/itercount)
close(h)
Vind=x(1);
Kind=x(2);
for i=1:U
    kons(i)=(80/Vind)*exp(-Kind*t(i));
end
konsentrasi1=kons(1);
konsentrasi2=kons(2);
Dosis=(KonsentrasiPck*Vind)/exp(-Kind*WaktuPck);
Vind;
Kind;

```

MAP;
Dosis;

“Halaman ini sengaja dikosongkan”

BIODATA PENULIS



Penulis yang mempunyai nama lengkap Brina Miftahurrohmah merupakan anak pertama dari satu bersaudara. Penulis merupakan putri dari pasangan Bapak Sutikno dan Ibu Saelah yang lahir di Lamongan pada tanggal 29 November 1990. Riwayat Pendidikan Penulis ditempuh di SDN Karangsambigalih I Kabupaten Lamongan, SMP Negeri 2 Sugio dan SMA Negeri 1 Lamongan. Setelah lulus dari SMA Negeri I Lamongan, penulis melanjutkan kuliah di PIKTI Jurusan

Teknik Informatika ITS pada tahun 2009. Pada tahun 2010 penulis mengikuti tes masuk program D3 Reguler dan diterima sebagai mahasiswa Jurusan Statistika ITS angkatan 2010. Pada tahun 2013 penulis mengikuti tes masuk program lintas jalur S1 Statistika ITS dan diterima sebagai mahasiswa lintas jalur S1 Jurusan Statistika ITS angkatan 2013. Selama kuliah di Jurusan Statistika ITS, penulis tergabung dalam berbagai kegiatan organisasi. Pada tahun kedua kuliah, penulis tergabung dalam divisi SCC (*Statistics Computer Course*) sebagai staf Humas dan FORSIS sebagai tim sekretaris. Pada tahun ketiga, penulis masih tergabung dalam divisi SCC sebagai staf pelatihan. Saat sebagai mahasiswa baru penulis juga pernah menjabat sebagai sie publikasi dan dokumentasi dalam MTW dan pernah mengikuti pelatihan LKMM pra-TD. Jika ingin berdiskusi mengenai tugas akhir ini, maka dapat menghubungi email: brinakirochan@gmail.com.